

PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT FOR ORGAN FUNCTIONAL DISORDER AND ORGAN INSUFFICIENCY

Patent number: JP2003081873

Publication date: 2003-03-19

Inventor: SUGIYAMA YASUO; NISHIMOTO MASAYUKI; KIYOTA YOSHIHIRO

Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Classification:

- international: A61K45/00; A61K31/553; A61P1/18; A61P9/00; A61P9/10; A61P13/12; A61P25/00; A61P43/00; C07D267/14; C07D413/06; C07D413/12

- european:

Application number: JP20020188133 20020627

Priority number(s): JP20010197419 20010628; JP20020188133 20020627

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2003081873

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new medicine that is useful as a prophylactic or therapeutic for organ functional disorder, organ insufficiency, obesity and their deuteropathy and a new medicine having the ubiquinone-increasing action. **SOLUTION:** The prophylactic or therapeutic for organ functional disorder, organ insufficiency, obesity and their deuteropathy includes a compound having the action to increase ubiquinone or salts or prodrugs thereof. The ubiquinone- increasing agent includes a compound having the squalene synthase inhibitory action or its salts and prodrugs.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本相特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-81873

(P2003-81873A)

(43)公開日 平成15年3月19日 (2003.3.19)

(51)Int.Cl'
A 61 K 45/00
31/553
A 61 P 1/18
9/00
9/10

識別記号

F I
A 61 K 45/00
31/553
A 61 P 1/18
9/00
9/10

デ-マコ-ト[®](参考)
4 C 0 5 6
4 C 0 6 3
4 C 0 8 4
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数33 O L (全 44 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-188133(P2002-188133)
(22)出願日 平成14年6月27日 (2002.6.27)
(31)優先権主張番号 特願2001-197419(P2001-197419)
(32)優先日 平成13年6月28日 (2001.6.28)
(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(72)発明者 杉山 泰雄
兵庫県川西市大和東5丁目7番2号
(72)発明者 西本 誠之
大阪府吹田市津雲台5丁目18番-1D73-102号
(72)発明者 清田 義弘
兵庫県神戸市西区井吹台西町3丁目21-18
(74)代理人 100114041
弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 臓器機能障害および臓器不全の予防治療剤

(57)【要約】

【課題】臓器機能障害、臓器不全ならびに肥満およびその統発症の予防治療剤として有用な新規医薬; およびユビキノン増加作用を有する新規医薬を提供する。

【解決手段】ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器機能障害の予防治療剤、臓器不全の予防治療剤ならびに肥満およびその統発症の予防治療剤; およびスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器機能障害の予防治療剤。

【請求項2】虚血性の臓器機能障害の予防治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項3】ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器不全の予防治療剤。

【請求項4】虚血性の臓器不全の予防治療剤である請求項3記載の剤。

【請求項5】臓器が心臓、脳、腎臓または神経組織である請求項1ないし4記載の剤。

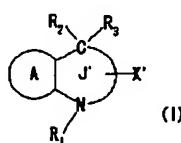
【請求項6】臓器が心臓である請求項1ないし4記載の剤。

【請求項7】臓器が脳である請求項1ないし4記載の剤。

【請求項8】ユビキノン増加作用を有する化合物がスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物である請求項1ないし4記載の剤。

【請求項9】スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

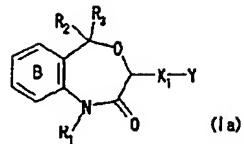
【化1】



〔式中、R₁ は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂ およびR₃ は同一または異なって水素、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、X' はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J' は環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を、環J' はR₁、R₂、R₃ 及びX' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表わされる化合物またはその塩である請求項8記載の剤。

【請求項10】スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

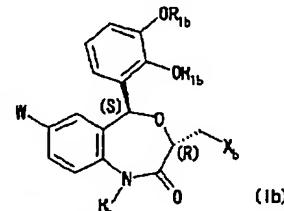
【化2】



〔式中、R₁ は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂ およびR₃ は同一または異なって水素、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、X₁ は結合手または2價の原子鎖を、Y はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表わされる化合物またはその塩である請求項8記載の剤。

【請求項11】スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化3】



〔式中、R_{1b} は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、X₆ は置換されていてもよいカルバモイル基又は脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、R_{1b} は低級アルキル基を、W はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩である請求項8記載の剤。

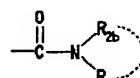
【請求項12】R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、t-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイロオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁ - 6 アルキルである請求項1記載の剤。

【請求項13】R_{1b} がメチルである請求項11記載の剤。

【請求項14】Wが塩素原子である請求項11記載の剤。

【請求項15】X₆ が式

【化4】



〔式中、R_{2b} 及びR_{3b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環

基又はアシル基であるか、あるいは R_2 及び R_3 は隣接する窒素原子と一緒にになって、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成していてもよい)で表される基である請求項11記載の剤。

【請求項16】 X_b が式

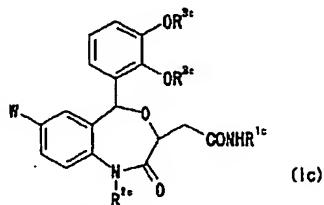
〔化5〕



〔式中、R"は水素原子又はC₁ - 4 アルキルを示す〕
で表される基である請求項11記載の剤。

【請求項17】スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化6】



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ基、 C_3-6 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい C_3-6 直鎖アルキルースルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_5-7 シクロアルキル)- C_1-3 アルキル基、または式- X^1 - X^2 - Ar - X^3 - X^4 -COOH(式中、 X^1 および X^4 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい C_1-4 アルキレン基を示し、 X^2 および X^3 はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、 Ar は置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、 X^1 が結合手のとき、 X^2 は結合手を示し、 X^4 が結合手のとき、 X^3 は結合手を示す)で表される基を示し、 R^2 はアルカノイルオキシ基および/または水酸基で置換されていてもよい C_3-6 アルキル基を、 R^3 は低級アルキル基を、Wはハロゲン原子を示す(但し、 R^1 が置換基を有する1-カルボキシエチル基、置換基を有するカルボキシ- C_3-6 直鎖アルキル基、4-カルボキシシクロヘキシルメチル基または4-カルボキシメチルフェニル基のとき、 R^2 はアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有する C_3-6 アルキル基を示す)〕で表わされる化合物またはその塩である請求項8記載の割。

【請求項18】 R^2 が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、 t -ブロトキシカルボニルオキシおよびパルミトイロオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{3-6} アルキル基である請求項17記

載の刑。

【請求項19】R³ cがメチル基である請求項17記載の剤。

【請求項20】Wが塩素原子である請求項17記載の剤。

【請求項21】3位がR-配位で5位がS-配位である
請求項17記載の剤。

R, 5S) -1 - (3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル-7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1,2,3,5-テトラヒドロ-3- [1H (又は3H) -テトラゾール-5-イル] メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2-オン、(3R,5S) -1 - (3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1,2,3,5-テトラヒドロ-3- [1H (又は3H) -テトラゾール-5-イル] メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2-オン、N- [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] - [(3R,5S) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1-ネオベンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R,5S) -7-クロロ-5- (2,4-ジメトキシフェニル) -1-ネオベンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R,5S) -7-クロロ-5- (4-エトキシ-2-メトキシフェニル) -1-ネオベンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸2- [2- [(3R,5S) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] エチル] フラン-3-カルボン酸、4- [3- [((3R,5S) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-メトキシフェニル] プタン酸、5- [3- [((3R,5S) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-メトキシフェニル] ベンタノン酸、5- [3- [((3R,5S) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-フルオロフェニル] ベンタノン酸、2- [2- [((3R,5S) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] エチル] フラン-3-カルボン酸、3- [3- [((3R,5S) -7-クロロ-5- (2,3-ジメトキシフェニル) -1-

-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]プロピオン酸、3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸、またはその薬理学的に許容し得る塩である請求項8記載の剤。

【請求項23】前記式(I)で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤。

【請求項24】前記式(Ia)で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤。

【請求項25】前記式(Ib)で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤。

【請求項26】前記式(Ic)で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤。

【請求項27】ユビキノン增加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる肥満およびその続発症の予防治療剤。.

【請求項28】肥満およびその続発症の予防治療剤である請求項23ないし26記載の剤。

【請求項29】ユビキノン增加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる脳梗塞の進展抑制剤。

【請求項30】脳梗塞の進展抑制剤である請求項23ないし26記載の剤。

【請求項31】臓器機能障害、臓器不全または肥満およびその続発症の予防治療剤、または脳梗塞の進展抑制剤を製造するためのユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

【請求項32】ユビキノン增加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする臓器機能障害、臓器不全または肥満およびその続発症の予防治療方法、または脳梗塞の進展抑制方法。

【請求項33】前記式(1)で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするユビキノン増加方法。

【発明の詳細な説明】

{0001}

【発明の属する技術分野】本発明は、ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器機能障害と臓器不全の予防治療剤および進展抑制剤；スクアレン合成酵素阻害作用を有す

る化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器機能障害と臓器不全の予防治療剤および進展抑制剤；およびスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤などに関する。さらに本発明は、ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器機能維持剤、臓器保護剤、臓器細胞死の抑制剤などに関する。

【0002】

【従来の技術】ユビキノン（コエンザイムQ₁₀ およびそのプレカーサーであるコエンザイムQ₉、コエンザイムQ₅、コエンザイムQ₆などを含む；以下、コエンザイムQまたはC₀Qと称することもある）はミトコンドリア呼吸鎖の成分であり、ATPの産生をはじめ、細胞の生存と機能の維持に極めて重要な働きを有する。また、虚血などにより酸化ストレスが負荷された細胞ではROS (reactive oxygen species) が増加し、ユビキノンはそれを除去してミトコンドリア機能と細胞を賦活することが知られている。しかし、ユビキノンは一般に臓器への移行性が悪く、ユビキノン自体を投与することの臨床上の効果は高くないことが知られている (Life Science, Vol.64, No.5, 315-323頁, 1999年)。ユビキノン増加作用を有する化合物としては、ジ(2-エチルヘキシル)フタラート [di(2-ethylhexyl)phthalate]、アセチルサリチル酸 [acetylsalicylic acid]、2-エチルヘキサン酸 [2-ethylhexanoic acid]、チロキシン [thyroxine] とそのアナログあるいはデヒドロエピアンドロステロン [dehydroepiandrosterone] が、肝臓などではユビキノンを増加させるが心臓および脳では増加させないことがラットにおいて報告されている。しかしながら、臨床的な有用性は不明である。さらに、高脂血症治療薬のクロフィブレートを含むペルオキシソーム増殖剤は、ユビキノンを増加させることが報告されているが、ヒトではペルオキシソームを増殖させないことも知られており、臨床的な有用性は不明である。このように、ユビキノンの増加と臓器機能障害または臓器不全の予防治療との因果関係は不明でありユビキノンを増加させて、臓器機能障害と臓器不全を予防・治療する有用な治療薬がないのが現状である。

【0003】ユビキノンはコレステロール合成経路の途中から分岐した経路で合成されるが、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患（心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等）の予防又は治療に有用でコレステロールの生合成を抑制し血中コレステロール値を低下させる3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリコエンザイムA（HMG-C₀A）還元酵素阻害薬は、コレステロール合成の初期段階を阻害するため、ユビキノンの合成も阻害し、ユビキノンの組織含量を減少させることが報告されている。また、スクアレン合成酵素を阻害することによるコレステロールの生合成阻害作用を有する化合物としては、例え

ば、スクアレスタン類(例えば、米国特許第5506262号、米国特許第5430055号、米国特許第5409950号、米国特許第5369125号、特開平7-173166号、特開平9-124655号、特開平9-227566号、Annual Review of Microbiology, Vol.49, 607-639頁, 1995年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, 3502-3513頁, 1995年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 207-216頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 1413-1422頁, 1996年など)、基質アナログのリン酸化合物及びカルボン酸化合物(例えば、米国特許第5374628号、米国特許第5441946号、米国特許第5428028号、特開平7-041554号、W09504025号、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, 2596-2605頁, 1995年、Arzneimittel-Forschung Drug Research, Vol.46, 759-762頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.31, 1869-1871頁, 1988年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 657-660頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 661-664頁, 1996年など)、カルボン酸誘導体(例えば、W09740006号、W09633159号、W09521834号、W09748701号、欧州特許第645377号、欧州特許第645378号、欧州特許第814080号、欧州特許第790235号、特開平7-173120号、特開平10-316634号、特開平10-298134号、特開平10-298177号、特開平10-316617号、特開平9-136880号、W02000-00458号、W02001-98282号、W098-29380号、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, 1989-1994頁, 1995年、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.6, 463-466頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.40, 2123-2125頁, 1997年など)、キヌクリジン誘導体などのアミン系化合物(例えば、米国特許第5385912号、米国特許第5494918号、米国特許第5395846号、米国特許第5451596号、特開平8-134067号、特開平2000-169474号、特開平10-152453号、特開平2000-502716号、W09403541号、W09405660号、W09535295号、W09626938号、W09531458号、W09500146号、W09725043号、W09812170号など)などが知られている。菌の産生物であり、スクアレン合成酵素を阻害することが知られているZaragozic acid 類 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol.90, 80-84頁, 1993年) は、肝臓でユビキノンを増加させることが報告されている (Biochimica et Biophysica Acta, 1303, 169-179頁, 1996年)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、肝臓以外の臓器でユビキノン増加に関与し、特に臓器機能障害または臓器不全の予防治療に有効であるとの報告はなく、また、ユビキノン増加作用を有する化合物が臓器機能障害または臓器不全の予防治療に有効であるとの報告もなく、動脈硬化性疾患（特に、虚血性心疾患）などに起因する臓器機能障害または臓器不全の予防・治療作用等において十分

に満足できる効果を有する新規な薬剤の開発が待たれているのが現状である。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、銳意研究の結果、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物がユビキノン増加作用に基づいて、動脈硬化性疾患（特に、虚血性心疾患）あるいは脳血管性疾患（特に脳梗塞、脳出血）などに起因する臓器機能障害ならびに臓器不全の予防・治療作用ならびに進展抑制作用、さらに延命効果等を有する医薬品として、臨床的に十分に有用であることを初めて見い出し、本研究を完成するに至った。

【0006】すなわち本発明は

(1) ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器機能障害の予防治療剤；

(2) 虚血性の臓器機能障害の予防治療剤である前記

(1) 記載の剤；

(3) ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる臓器不全の予防治療剤；

(4) 虚血性の臓器不全の予防治療剤である前記(3)記載の剤；

(5) 臓器が心臓、脳、肺臓、腎臓または神経組織である前記(1)ないし(4)記載の剤；

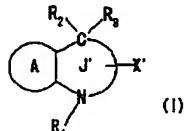
(6) 臓器が心臓である前記(1)ないし(4)記載の剤；

(7) 臓器が脳である前記(1)ないし(4)記載の剤；

(8) ユビキノン増加作用を有する化合物がスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物である前記(1)ないし(4)記載の剤；

(9) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化7】



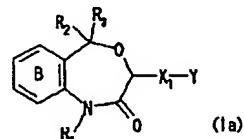
〔式中、R₁は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂およびR₃は同一または異なって水素、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、X'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基またはプロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子とし

て3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を、環J'はR₁、R₂、R₃及びX'以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表わされる化合物またはその塩である前記(8)記載の剤；

(10) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物

が、式

【化8】

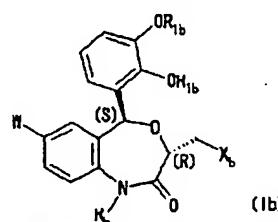


(Ia)

〔式中、R₁は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂およびR₃は同一または異なって水素、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、X₁は結合手または2価の原子鎖を、Y₁はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基またはプロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表わされる化合物またはその塩である前記(8)記載の剤；

(11) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化9】



(Ib)

〔式中、R_{1b}は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、X_{1b}は置換されていてもよいカルバモイル基又は脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、R_{1b}は低級アルキル基を、Wはハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物またはその塩である前記(8)記載の剤；

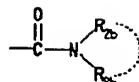
(12) R_{1b}が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、t-ブートキシカルボニルオキシ、パルミトイロキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁-₆アルキルである前記(1)記載の剤；

(13) R_{1b}がメチルである前記(11)記載の剤；

(14) Wが塩素原子である前記(11)記載の剤；

(15) X_{1b}が式

【化10】



〔式中、 R_2 および R_3 はそれぞれ水素原子、置換されてもよい炭化水素基、置換されてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいは R_2 および R_3 は隣接する窒素原子と一緒にになって、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されてもよい5または6員含窒素複素環を形成していてもよい〕で表される基である前記(11)記載の剤；

(16) x_b が式

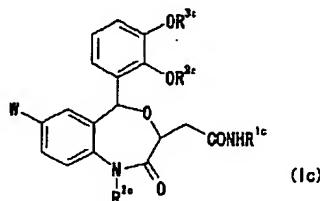
[化11]



〔式中、R"は水素原子又はC₁~₄アルキルを示す〕
で表される基である前記(11)記載の剤；

(17) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化12】



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい 1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよい直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} 直鎖アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい (カルボキシ- C_{5-7} シクロアルキル) - C_{1-3} アルキル基、または式 $-X^1-C-X^2-C-Ar-X^3-C-X^4-COOH$ (式中、 X^1 および X^4 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキレン基を示し、 X^2 および X^3 はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、Ar は置換基を有していてもよい 2 個の芳香環基を示す。但し、 X^1 が結合手のとき、 X^2 は結合手を示し、 X^4 が結合手のとき、 X^3 は結合手を示す) で表される基を示し、 R^2 はアルカノイルオキシ基および/または水酸基で置換されていてもよい C_{3-6} アルキル基を、 R^3 は低級アルキル基を、W はハロゲン原子を示す (但し、 R^1 が置換基を有する 1-カルボキシエチル基、置換基を有するカルボキシ- C_{3-6} 直鎖アルキル基、4-カルボキシクロヘキシルメチル基または 4-カルボキシメチルフェニル基のとき、 R^2 はアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有する C_{3-6} アルキル基を示す) 〕で表される化合物またはその塩である。

前記(8)記載の剤;

(18) R² が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、t-ブリトキシカルボニルオキシおよびパルミトイロオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有してもよいC₃-6アルキル基である前記(17)記載の割:

(19) R^3 がメチル基である前記(17)記載の割:

(20) Wが塩素原子である前記(17)記載の割:

(21) 3位がB=配位で5位がS=配位である前記

(17) 記載の剤；
 (22) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、(3R, 5S)-N-プロパンスルホニル-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-アセトアミド、(2R)-2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノプロピオン酸、3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸、4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノブタン酸、トランス-4-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、3-[3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、3-[3-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]4-フルオロフェニル]プロピオン酸、3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ]4-メチルフェニル]

4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ] エチル] フラン-3-カルボン酸、3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノ]-4-フルオロフェニル] プロピオン酸、3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル] プロピオン酸、またはその薬理学的に許容し得る塩である前記(8)記載の剤：

(23) 前記式(I)で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤；

(24) 前記式 (I a) で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤：

(25) 前記式 (Ib) で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤：

(26) 前記式 (Ic) で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるユビキノン増加剤。

(27) ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる肥満およびその撲滅症の予防治療剤。

(28) 肥満およびその続発症の予防治療剤である前記
(23) ないし (26) 記載の割:

(29) ヌビキノン増加作用を有す

（コレステロール、トリグリセリド等の増加作用）を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる脳梗塞の進展抑制剤；

(30) 脳梗塞の進展抑制剤である前記(23)ないし

(26) 記載の剤:

(31) 臓器機能障害、臓器不全または肥溝およびその続発症の予防治療剤、または脳梗塞の進展抑制剤を製造

するためのユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；
(3.2) ユビキノン増加作用を有する化合物またはその

(32) エニシノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする臓器機能障害、臓器不全または肥

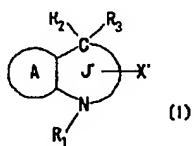
満およびその続発症の予防治療方法、または脳梗塞の進展抑制方法；
(33) 前記式(1)で表わされる化合物またはその

(シ) 前記(イ)、(ア) によると、いわゆる化合物またはアソニウム塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする特徴とするユビキノン増加方法；などに関する

【0007】本発明で用いられる「ユビキノン増加作用を有する化合物」としては、ユビキノン増加作用ない。

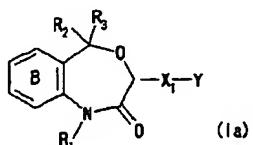
ユビキノン減少抑制作用を有するものであれば何れでもよく、例えば、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物などの他に、ジ(2-エチルヘキシル)フタラート [di(2-ethylhexyl)phthalate]、アセチルサリチル酸 [acetyl salicylic acid]、2-エチルヘキサン酸 [2-ethylhexanoic acid]、チロキシン [thyroxine] とそのアナログあるいはデヒドロエピアンドロステロン [dehydroepiandrosterone]、クロフィブレートを含むペルオキシソーム増殖剤などが挙げられるが、なかでも、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物などが好ましく用いられる。本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」としては、スクアレン合成酵素阻害作用を有するものであれば何れでもよく、例えば、前記のスクアレスタン類、基質アナログのリン酸化合物及びカルボン酸化合物、カルボン酸誘導体、キヌクリジン誘導体などのアミン系化合物、Zaragozic acid 類などと同様のものなどが挙げられるが、なかでも、式

【化13】



〔式中、R₁ は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂ およびR₃ は同一または異なる水素、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、X' はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基から構成される置換基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J' はR₁、R₂、R₃ およびX' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表わされる化合物；あるいは、式

【化14】



〔式中、R₁ は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂ およびR₃ は同一または異なる水素、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、X₁ は結合手または2価の原子鎖

を、Y はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基またはプロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表わされる化合物；などが好ましく用いられる。他のスクアレン合成酵素阻害薬としては、A-104109 (アポットラボラトリーズ)、F-10863-A (三共製薬)、ER-28448、ER-27856 (ER-28448 prodrug) とキヌクリジン誘導体 [quinuclidine derivatives] (エーザイ)、RPR-107393 (ローヌアランローラー)、チアジアゾール誘導体 [thiadiazole derivatives] (ノボノルディスク)、イソプロピルアミン誘導体 [isopropylamine derivatives] (山之内製薬)、イソキヌクリジン誘導体 [isoquinuclidine derivatives] (寺製薬)、マロン酸誘導体 [malonic acid derivatives] (日本科薬)、ジオキソラン誘導体 [dioxolane derivatives] (第一製薬)、プロピオニル誘導体 [propionyl derivatives] などを挙げられ、これらのスクアレン合成酵素阻害薬も本発明の剤として用いることができる。本発明で用いられる「ユビキノン増加作用を有する化合物」および「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、塩、プロドラッグなどの形態で用いることができる。本発明の「ユビキノン増加作用を有する化合物」および「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」の塩としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸 (例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など) あるいは有機酸 (例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔥酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など) などが用いられる。さらに本発明の「ユビキノン増加作用を有する化合物」および「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」がカルボン酸などの酸性基を有している場合、「ユビキノン増加作用を有する化合物」および「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、例えば無機塩基 (例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニアなど) あるいは有機塩基 (例えば、トリエチルアミンなどのトリ-C₁-₃ アルキルアミンなど) と塩を形成していてもよい。本発明のユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩；およびスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩〔以下、SSI 化合物と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりSSI 化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてSSI 化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてSSI 化合物に変化する化合物をいう。SSI 化合物のプロドラッグとしては、SSI 化

合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、SSI化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、SSI化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、SSI化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、SSI化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、SSI化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってSSI化合物から製造することができる。またSSI化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件でSSI化合物に変化するものであってもよい。また、SSI化合物は水和物であってもよい。SSI化合物の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。また、SSI化合物は分子内に不斉炭素を有することもあるが、R配位またはS配位の2種類の立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

【0008】式(I)および(Ia)において、R₁で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、脂肪族鎖式（非環式）炭化水素基、脂環式炭化水素基およびアリール基などが挙げられるが、なかでも脂肪族鎖式炭化水素基が好ましい。該炭化水素基の脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。なかでも分枝状アルキル基が好ましい。該アルキルとしては、例えばメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、1-メチルブロビル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブロビル、2-エチルブチル、

n-ヘプチルなどのC₁~7アルキルが挙げられ、なかでも、n-ブロビル、イソブロビル、イソブチル、ネオベンチルなどのC₃~5アルキルが好ましく、特にイソブチル、ネオベンチルなどが好ましい。該アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソブロペニル、2-メチルアリル、1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-エチル-1-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-ベンチニル、2-ベンチニル、3-ベンチニル、4-ベンチニル、4-メチル-3-ベンチニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂~6アルケニルが挙げられ、なかでも、ビニル、アリル、イソブロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、3-メチル-2-ブチニル等が特に好ましい。該アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-ブロビニル、2-ブロビニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ベンチニル、2-ベンチニル、3-ベンチニル、4-ベンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂~6アルキニルが挙げられ、中でもエチニル、1-ブロビニル、2-ブロビニル等が特に好ましい。

【0009】該炭化水素基の脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。該シクロアルキル基としては炭素数3~9個のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、中でも、シクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル等のC₃~6シクロアルキル基が好ましい。該シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロベンテン-1-イル、3-シクロベンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロベンテン-1-イル等のC₅~6シクロアルケニル基が挙げられる。該シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4-シクロベンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルのC₅~6シクロアルカジエニル基などが挙げられる。該炭化水素基のアリール基としては、炭素数6~16の單環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆~10のアリール基が特に好ましい。

【0010】R₁で示される「置換されていてもよい炭

化水素基」の置換基としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、オキソ等が挙げられ、該炭化水素基はこれらの任意の置換基で置換可能な位置に1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい。該置換されていてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン等のC₆～C₁₆のアリール基が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆～C₁₀のアリール基が好ましい。該置換されていてもよいアリールの置換基としては、炭素数1～3個のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～3個のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等）等が挙げられ、該アリール基はこれらの任意の置換基で1～2個置換されていてもよい。該置換されていてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、シクロブロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃～C₇シクロアルキル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基のシクロアルケニル基としては、シクロブロベニル、シクロブテニル、シクロベンテニル、シクロヘキセニル等のC₃～C₆シクロアルケニル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個好ましくは1～4個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられるが、好ましくは芳香族複素環基である。該芳香族複素環基としては、5～6員の芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）及び5～6員環が2～3個縮合した芳香族縮合複素環基（例：ベンゾフラニル、イソベンゾフ

ラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、アリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、α-カルボリニル、β-カルボリニル、γ-カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等）が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニルなどの5～6員芳香族単環式複素環基が好ましい。該非芳香族複素環基としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等4～8員非芳香族複素環基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基は1～4個好ましくは1～2個の置換基を有してもよく、このような置換基としては、炭素数1～3個のアルキル基（例：メチル、エチル、プロピル等）等が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基（アミノ基、モノ-又はジ-置換アミノ基が含まれる），置換されていてもよい水酸基、及び置換されていてもよいチオール基における置換基としては、例えば低級(C₁～C₃)アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等）等が挙げられる。また、R₁で表わされる置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基が脂環式炭化水素基又はアリール基である場合、置換基としては、さらに炭素数1～3個のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなど）でもよい。さらに、上述のように、R₁はオキソ基と置換基として有してもよく、R₁としては、このようなオキソ置換されて炭化水素基であるカルボン酸アシル基も含まれる。このような例としては例えば置換基を有してもよい炭素数1～6のアシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ジメチルアセチル、トリメチルアセチルなど）が挙げられる。また該アシル基は、置換可能な位置に1～5個の置換基を有してもよく、該置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素）が挙げられる。

【0011】式(I)および(Ia)において、R₂およびR₃で示される「置換されていてもよい炭化水素基としては、R₁で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として述べた基が挙げられる。但し、アルキル基とアリール基とそれらの置換基としては下記のものであってもよい。すなわち「置換されていてもよいアルキル基」のアルキル基としては炭素数1～6個の低級アルキル基(例:メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等)が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等のC₁～4アルキル基が挙げられ、例えばこの様な置換されていてもよいアルキル基は1～4個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1～4個の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソアプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)等が挙げられる。「置換されていてもよいアリール基」としては、単環式または結合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン基等があげられ、なかでもフェニルが特に好ましい。「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換されていてよい低級アルキル、置換されていてよい低級アルコキシ、置換されていてもよい水酸基、ニトロ、シアノなどが挙げられ、これらの置換基の同一又は異なる1～3個(好ましくは1～2個)で置換されていてもよい。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1～4のアルキル基が挙げられるが、特にメチル、エチルが好ましい。該低級アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、イソアプロボキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられるが、特にメトキシ、エトキシが好ましい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等が挙げられ、任意の位置に1～5個置換されていてもよい。該置換されていてもよい水酸基における置換基としては、例えば低級(C₁～4)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、C₃～6シクロアルキル基(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C₆～10アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、C₇～12アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。また、これらの置換基は、隣接する置換基同

志で環を形成していてもよく、R₂またはR₃で示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基がフェニル基である場合例えれば、

【化15】



で示されるものが用いられていてもよく、さらにこの様な基は低級(C₁～3)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)などで1～4個置換されていてもよい。

【0012】R₂およびR₃で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、R₁で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてあげた「置換されていてもよい複素環基」に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどの5～6員芳香族单環式複素環が特に好ましい。該複素環基の置換基としては、炭素数1～3個のアルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)などが挙げられ、これらの置換基を1～4個有していてもよい。上記した中でも、R₂およびR₃としては、置換されていてもよいフェニル基が好ましく、さらに好ましくは、置換されたフェニル基、特に、塩素、臭素等のハロゲン、低級(C₁～3)アルコキシなどで1～3個、好ましくは1～2個置換されたフェニル基が好ましい。またR₂、R₃のいずれか一方は水素が好ましい。

【0013】式(I)において、X'で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基から構成される置換基」としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基およびエステル化されていてもよいカルボキシル基を有している置換基が挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、下記Yで定義されるエステル化されていてもよいカルボキシル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。X'で示される「置換されていてもよいカルバモイル基から構成される置換基」としては、置換されていてもよいカルバモイル基および置換されていてもよいカルバモイル基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよいカルバモイル基としては、下記Yで定義される置換されていてもよいカルバモイル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。X'で示される「置換されていてもよい水酸基から構成される置換基」としては、置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよい水酸基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよい水酸基としては、下記Yで定義される置換されていてもよい水酸基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。X'で示される「置換されていてもよいアミノ基から構成される置換基」としては、置換されていてもよい

アミノ基および置換されていてもよいアミノ基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基としては、下記Yで定義される置換されていてもよいアミノ基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。X'で示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基から構成される置換基」としては、脱プロトン化しうる水素原子を有する（すなわち活性プロトンを有する）、置換されていてもよい複素環残基および脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環残基としては、下記Yで定義される脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。X'としては、例えば、式(a)

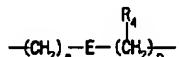
【化16】

---X-Y

〔式中、Xは結合手または2価もしくは3価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を、破線部分は単結合または二重結合を示す〕で表される基が挙げられる。

【0014】式(a)中、Xで示される「2価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する原子数が1~7個、さらに好ましくは1~4個である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。例えば、

【化17】



で表わされるものが挙げられ、式中、m、nは独立して0、1、2又は3を表わし、Eは結合手または酸素原子、イオウ原子、スルホキシド、スルホン、-N(R₅)-、-NHCO-、-CON(R₆)-あるいは-NHC ONH-を表わす。ここでR₄及びR₆は水素、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す。また、R₅は水素、低級アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示す。R₄及びR₆で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」のアルキル基としては、炭素数1~6個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例：メチル、エチル、n-プロピル、イソアブリル、n-オーブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等）が挙げられる。該置換されていてもよい低級アルキル基は1~4個好ましくは1~2個の置換基をもつていてもよく、これらの置換基としては、芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ビ

リジル、ピリミジル、イミダゾリルなどN、O、Sのヘテロ原子を1~4個含む5~6員芳香族複素環）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基（アミノ基又はモノ-又はジ置換アミノ基）、置換されていてもよい水酸基、及び置換されていてもよいチオール基における置換基としては、低級(C₁-₃)アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）などが挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルなどC₂-₅アルコキシカルボニル及びC₇-₁₁アリールオキシカルボニルが挙げられるが、好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルである。

【0015】R₄及びR₆で示される「置換されていてもよいアラルキル基」のアラルキル基としてはベンジル、ナフチルメチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等C₇-C₁₅アラルキル基が挙げられる。該置換されていてもよいアラルキル基は1~4個好ましくは1~2個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1~3個のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ基）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、スルフヒドリル基等が挙げられる。R₄及びR₆で示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、C₁-₃アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）、C₁-₃アルキル（例、メチル、エチル、プロピル）、tert-ブチル等）、炭素数7~15個のアラルキル基（例、ベンジル、フェニル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル等）がそれぞれ挙げられる。

【0016】R₅で示される「アシル基」としては、低級(C₁-₆)アルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイルなど）、低級(C₃-₇)アルケノイル基（例、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルなど）、C₄-₇シクロアルカンカルボニル基（例、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基など）、低級(C₁-₄)アルカンスルホニル基

(例、メシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなど)、 C_{7-14} アロイル基(例、ベンゾイル、 p -トルオイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{6-10} アリール低級(C_{2-4})アルカノイル基(例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、ヒドロアトロポイル、フェニルブチリルなど)、 C_{6-10} アリール低級(C_{3-5})アルケノイル基(例、シンナモイル、アトロポイルなど)、 C_{6-10} アレンスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル、 p -トルエンスルホニル基など)などが挙げられる。さらに、Xとしては、二重結合を含んでいる炭素鎖または $-L-CH(OH)-$ (Lは結合手または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖を示す)でもよい。該「二重結合を含んでいる炭素鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が1~7個、さらに好ましくは1~4個であるものが挙げられ、側鎖を有していてもよい。該炭素鎖における二重結合は、直鎖部分あるいは分枝鎖部分のいずれか一方または両方に含まれるものであるが、好ましくは直鎖部分に含まれるものが挙げられる。また、該炭素鎖に含まれる二重結合の数は可能な限り特に限定されないが、1~2個が好ましい。

【0017】該二重結合を含んでいる炭素鎖としては、例えば、メチル、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、エチルプロペニレン、プロピルプロペニレン、メチルブテニレン、エチルブテニレン、ブロピルブテニレン、メチルブタジエニレン、エチルブタジエニレン、ブロピルブタジエニレン、ベンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、ベンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレンなどが挙げられるが、好ましくは、メチル、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレンが挙げられる。ここで、該炭素鎖が3価である場合、該炭素鎖は、環J'の環上の置換可能な炭素原子と二重結合で結ばれている。Lで示される「直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖」としては、例えば、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6個のアルキレン鎖が挙げられ、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、ブロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、ブロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルブタジエニレンなどの2価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、ブロピレンなどの炭素数1~3個のものが挙げられる。

【0018】上記した中でも、X'としては、式(b)
【化18】

—X—Y

〔式中、X'は結合手または2価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化

しいうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を示す〕で表される基が好ましい。式(b)中、X'で示される2価の原子鎖としては、前記Xで定義された2価の原子鎖と同様なものが挙げられる。式(a)および(b)中、XまたはX'で示される「2価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が1~7個(より好ましくは1~4個)である直鎖状あるいは分枝鎖状のアルキレン鎖が挙げられる。該アルキレン鎖としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、ブロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、ブロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなどの2価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、ブロピレンなどの炭素数1~4個のものが挙げられる。式(a)および(b)において、Yで示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、炭素数2~7の低級アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、イソベンチルオキシカルボニル、ネオベンチルオキシカルボニルなど)、 C_{7-14} アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル)、 C_{8-12} アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)などが挙げられる。なかでもカルボキシル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルが好ましい。

【0019】Yで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としては、置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキル(例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、イソヘキシル等)、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよい C_{7-11} アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられ、これらの置換基は同一又は異なって1個又は2個置換されていてよい。該置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキルおよび置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルにおける置換基としては、低級(C_{1-5})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、ヘテロ原子を1~4個含む5~6員芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラ

ジニル, ピリジル, ピリミジル, イミダゾリルなど), アミノ基, 水酸基, フェニル基などが挙げられ、これらの置換基は、同一または異なって1~3個置換していてもよい。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素), 低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, *t*-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。また、該置換されていてもよいカルバモイル基において、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒にになって環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル, 1-ビロリジニル, ピペリジノ, モルホリノ, 1-ビペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

【0020】Yで示される「置換されていてもよい水酸基」の置換基としては、例えば低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, *t*-ブチルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基(例、フェニル, 1-ナフチル, 2-ナフチルなど)、置換されていてもよい C_{7-11} アラルキル基(例、ベンジル, フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素), 低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, *t*-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としてはモノ置換及びジ置換アミノ基を含み、これらの置換基としては、例えば低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, *tert*-ブチルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基(例、フェニル, 1-ナフチル, 2-ナフチルなど)、置換されていてもよい C_{7-11} アラルキル基(例、ベンジル, フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素), 低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, *tert*-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられ、これらの置換基を1~4個好ましくは1~2個有していてもよい。また、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒にになって環状アミノ基を形成していてもよ

く、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル, 1-ビロリジニル, ピペリジノ, モルホリノ, 1-ビペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

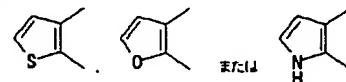
【0021】Yで示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基」の複素環残基としては、N, S, Oのうちの少なくとも1個を含む5~7員(好ましくは5員)の単環状の複素環残基(好ましくは、含窒素複素環残基)が挙げられ、これらが脱離してプロトンを形成しうる水素原子を有しているのがよい。例えば、テトラゾール-5-イルまたは式

【化19】



【式中、iは-O-または-S-を、jは>C=O, >C=Sまたは>S(O)2を示す】で表される基(なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イルが好ましい)などが挙げられる。上記複素環残基は、置換されていてもよい低級アルキル基(好ましくは C_{1-4} アルキル)またはアシル基などで保護されていてもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基としては、 C_{1-3} アルキル, ニトロ, C_{1-3} アルコキシで置換されていてもよいフェニル又は C_{1-3} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル(メチル, トリフェニルメチル, メトキシメチル, エトキシメチル, p-メトキシベンジル, p-ニトロベンジルなど)などが挙げられる。該アシル基としては、低級(C_{2-5})アルカノイル, ベンゾイルなどが挙げられる。上記した中でも、X'としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されているアルキル基、脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基で置換されているアルキル基または置換されていてもよいカルバモイル基で置換されているアルキル基が好ましい。式(1)において、環Aで示される複素環としては、R₁で表わされる炭化水素基の置換基に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでも

【化20】



で表されるものが好ましい。

【0022】環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」および「置換されていてもよい複素環」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、

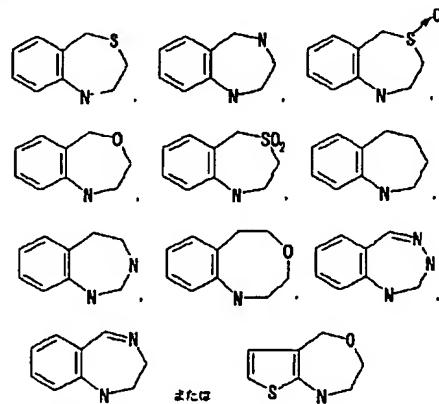
ウ素)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基(例:メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Aはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Aとしてはメトキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。式(Ia)において、環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Bはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Bとしてはメトキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

【0023】式(I)において、環J'で示される「環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7ないし8員の複素環」における複素環としては、例えば、O、S(O)_q (qは0、1または2を示す)およびNのうちの少なくとも1個を含む7～8員の飽和もしくは不飽和の複素環が挙げられる。ただし、該複素環の環を構成する原子(環構成原子)におけるヘテロ原子は3個以下である。また、環J'は、R₁、R₂、R₃、X'で示される基以外に、さらに置換基を置換可能な位置に、1～2個有していてもよい。該置換基としては、該置換基が環J'上の窒素原子に結合する場合、アルキル基(例、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等のC₁～6アルキルなど)、アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイル等のC₁～4アシル基)などが挙げられる。該アルキル基またはアシル基は、さらにハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で1～5個置換されてい

てもよい。また、該置換基が環J'上の炭素原子に結合する場合、該置換基としては、オキソ、チオキソ、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。該置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよいアミノ基としては、前記Yで定義された「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。環J'としては、R₁、R₂、R₃、X'で示される基以外に、置換可能な位置に、オキソまたはチオキソが置換しているものが好ましい。

【0024】環Aと環J'とからなる縮合環としては、例えば

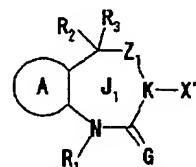
【化21】



などが挙げられる。

【0025】式(I)としては、式(I')

【化22】

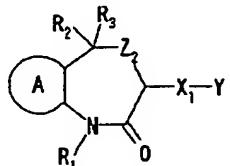


〔式中、R₁、R₂、R₃、X'、環Aは前記と同意義を示す。環J₁は7員の複素環を、Z₁は-N(R₇)-(R₇は水素、アルキル基またはアシル基を示す)、-S(O)_q-(qは0、1または2を示す)、-CH₂-または-O-を、KはCまたはNを、GはOまたはSを示す。〕で表わされるものが好ましい。

【0026】上記式(Ia)中、R₇で示されるアルキル基としては、炭素数1～6個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)が挙げられ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などで1～5個置換されていてもよい。R₇で示されるアシル基としては、C₁～4アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイルなど)が挙

げられ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などで1～5個置換されていてもよい。式(I')中、Z₁としては、S(O)_q（qは0、1または2を示す）、Oが好ましい。またKとしてはCが、GとしてはOが好ましい。式(I')としては、さらに好ましくは、式(I'')

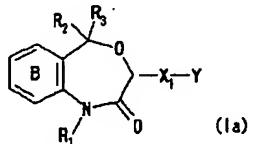
〔化23〕



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_1 、 Y 、環 A は前記と同意義を示す。 Z_2 は $S(O)q$ （ q は 0 、 1 または 2 を示す）または O を示す〕で表わされるものが好ましい。

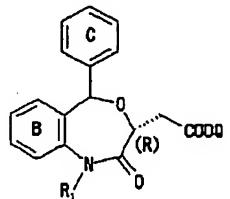
【0027】式(I)で表わされる化合物としては、前記式(Ia)

【化24】



で表される化合物が好ましい。式 (Ia) としては、式 (Ia')

【化25】



〔式中、 R_1 、環Bは前記と同意義を示す。Qは水素または金属イオンを、環Cは置換されていてもよいフェニル基を示す〕で表されるものであってもよい。式中、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いているトランスを示し、(R)はR-配置を示す。上記式(Ia')において、Qで示される金属イオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンなどが挙げられるが、なかでもナトリウムイオン、カリウムイオンが好ましい。環Cで示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、前記 R_2 および R_3 で定義された「置換されていてもよい炭化水素基」の例として述べた「置換されていてもよいアリール基」の置換基としてあげたものと同様なものが挙げられる。

【0028】式(I)で表わされる化合物の塩として

は、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リ
ン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸
塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸
塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウ
ム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の
金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、ア
ンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン
塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げら
れる。とりわけナトリウム塩が好ましい。

【0029】式(I)で表わされる化合物を以下に具体的に例示すると、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸。

【0030】(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオベンチル-2-オキソ-1, 2,

3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

【0031】(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、

【0032】(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、

【0033】(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)

【0035】(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼビン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸、(3R)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-イソブチル-2-オキソ-1H-1, 4-

ベンゾジアゼピン-3-酢酸、

【0036】(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-イソブチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸、N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-イル]-アセチル]グリシン、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ジメチルアミノカルボニルメチル-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-[1]-ベンゾアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-チオキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、

【0037】(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-1-イソブチル-5-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-エトキシ-2-

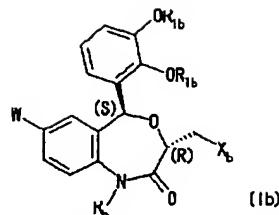
-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

【0039】(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、及びこれら塩などが挙げられる。

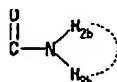
【0040】上記一般式(I)で表される化合物及びその塩〔以下、塩も含めて単に化合物(I)と称することがある。〕は、例えば、EPA567026号、WO95/21834(特願平6-15531号)、EPA645377(特願平6-229159号)、EPA645378(特願平6-229160号)などで開示され、これらの公報の開示にしたがって製造することができる。

【0041】式(I)で表わされる化合物としては、前記式(Ib)

【化26】



で表される化合物が好ましい。式 (Ib) で表わされる化合物としては、R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、t-ブートキシカルボニルオキシ、パルミトイロオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁~6アルキルである化合物；R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、t-ブートキシカルボニルオキシ、パルミトイロオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい分枝状のC₃~6アルキルである化合物；R_b が2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル又は3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルである化合物；R_{1b} がメチルである化合物；Wが塩素原子である化合物；X_b が式【化27】



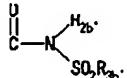
〔式中、R_{2b} 及びR_{3b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいはR_{2b} 及びR_{3b} は隣接する窒素原子と一緒になって窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成する〕で表される基である化合物；X_b で表される基において、R_{2b} が水素原子又はC₁~7アルキル基を示し、R_{3b} が(1) (a) C₁~7アルキル、(b) C₃~7シクロアルキル、(c) C₂~6アルケニル、(d) C₆~10アリール及び(e) C₆~10アリール-C₁~4アルキルから選ばれる炭化水素基〔ここで (a) C₁~7アルキル、(b) C₃~7シクロアルキル及び(c) C₂~6アルケニルはそれぞれ (i) C₁~6アルキル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) C₁~6アルキル又はC₂~7アルカノイルオキシ-C₁~6アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C₁~6アルキルスルホニル、C₆~10アリールスルホニル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルスルホニル基、(v) C₁~6アルキル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、(vi) C₁~6アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁~6アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、C₁~4アルキルスルホニル、C₆~10アリールスルホニル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルスルホニル基、C₁~6アルキル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよいC₁~3アルキル基及び(vi) ハロゲンより選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい〕、(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、又は(3) (i) 1又は2個のハロゲンで置換されていてもよいC₂~7アルカノイル基、及び(ii) C₁~3アルキル、

ルホンアミド基、(v) C₁~3アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、(vi) C₁~3アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、(vii) カルバモイル基、(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニル及びC₁~3アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基より選ばれる1ないし7個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、(ix) C₁~3アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン又はタルイミドから導かれるC₁~3アルキル、ベンジル又はフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基及び(xi) ヒリジン、イミダゾール、インドール又はテトラゾールから導かれる芳香族5~6員複素環基より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよく、(d) C₆~10アリール及び(e) C₆~10アリール-C₁~4アルキルはそれぞれ(i) C₁~4アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) C₁~6アルキル又はC₂~7アルカノイルオキシ-C₁~6アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリソ酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C₁~4アルキルスルホニル、C₆~10アリールスルホニル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルスルホニル基、(v) C₁~6アルキル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、(vi) C₁~6アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁~6アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリソ酸基、スルホン酸基、C₁~4アルキルスルホニル、C₆~10アリールスルホニル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルスルホニル基、C₁~6アルキル又はC₆~10アリール-C₁~4アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよいC₁~3アルキル基及び(vi) ハロゲンより選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい〕、(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、又は(3) (i) 1又は2個のハロゲンで置換されていてもよいC₂~7アルカノイル基、及び(ii) C₁~3アルキル、

C_{1-3} アルコキシ及びハロゲンから選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル基から選ばれるアシル基を示すか、又は R_{2b} 及び R_{3b} は隣接の窒素原子と一緒にになってビペリジン、ビペラジン、ピロリジン、2-オキソビペラジン、2,6-ジオキソビペラジン、モルホリン又はチオモルホリンより導かれる5員又は6員環〔ここで、5員又は6員環は(A) C_{1-3} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、(B) C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、(C) C_{1-6} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、(D) スルホン酸基、(E) C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、(F) C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、 C_{1-3} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、 C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、及び水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル、 C_{1-3} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基又はテトラゾリルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル及び C_{2-5} アルケニル、(G) C_{1-3} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、(H) ビペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルビペラジン、4-ベンジルビペラジン、又は4-フェニルビペラジンから導かれる環状アミノ基、(I) シアノ基、(J) カルバモイル基、(K) オキソ基、(L) テトラゾリル又は2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル基、(M) C_{6-10} アリールスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基、(N) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、及び(O) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい〕を形成する化合物； X_b で表される基において、 R_{2b} 及び R_{3b} は隣接するカルバモイル基の窒

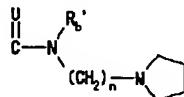
素原子と一緒にになってビペリジン、ビペラジン、ピロリジン、2-オキソビペラジン又は2,6-ジオキソビペラジンより導かれる5員又は6員環を形成し、その5員又は6員環はそれぞれ(i) C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) C_{1-6} アルキル又は C_{2-7} アルカノイル- C_{1-6} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、(v) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、(vi) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、(vii) カルバモイル基、(viii) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、(ix) C_{1-3} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、及び(x) テトラゾリル基から選ばれる1~2個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい環である化合物； X_b で表される基において、 R_{2b} が水素原子又は C_{1-7} アルキル、 R_{3b} が C_{1-4} アルキルスルホニルである化合物； X_b で表される複素環基がテトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリルである化合物； R_{1b} がメチル、Wが塩素原子、 R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイロキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、 X_b が式

【化28】

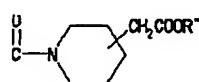


〔式中、 R_{2b} は水素原子又は C_{1-7} アルキルを示し、 R_{3b} は C_{1-4} アルキルを示す。〕で表される基である化合物； R_{1b} がメチル、Wが塩素原子、 R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイロキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロ

ピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状のC₃~6アルキル、X_bが式
【化29】



〔式中、R_b'は水素原子又はC₁~7アルキルを示し、nは1ないし5の整数を示す。〕で表される基である化合物；R₁、Wが塩素原子、R_bが水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイロオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状のC₃~6アルキル、X_bが式
【化30】

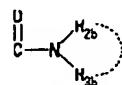


〔式中、R''は水素原子又はC₁~4アルキルを示す〕で表される基である化合物；R₁がメチル、Wが塩素原子、R_bが水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイロオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状のC₃~6アルキル、X_bがテトラゾリルである化合物；R_bが1個又は2個の水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、X_bが(1) (a) C₁~7アルキル、(b) C₃~7シクロアルキル、(c) C₂~6アルケニル、(d) C₆~10アリール及び(e) C₇~14アリールアルキルから選ばれる炭化水素基〔ここで(a) C₁~7アルキル、(b) C₃~7シクロアルキル、(c) C₂~6アルケニルはそれぞれ(i) C₁~6アルキル又はC₇~10アリールアルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) リン酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C₁~6アルキル又はC₇~10アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、(v) C₁~3アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、(vi) C₁~3アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、(vii) カルバモイル基、(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニル及びC₁~3アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基より選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、(ix) C₁~3アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、及び(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン又は4-フェニルピペラジンから導かれるC₁~3アルキル、ベンジル又はフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基及

び(xi)ピリジン、イミダゾール、インドール又はテトラゾールから導かれる芳香族5~6員複素環基より選ばれる1ないし4個の置換を有していてもよく、(d) C₆~10アリール及び(e) C₇~14アリールアルキルはそれぞれ(i) C₁~4アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) リン酸基、(ii) i) スルホン酸基、(iv) C₁~6アルキル又はC₇~10アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、(v) C₁~4アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、リン酸基、スルホン酸基、C₁~6アルキル又はC₇~10アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよいC₁~3アルキル基又は(vi) ハロゲン原子より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい〕で置換されていてもよいカルバモイル基、(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、(3) (i) 1又は2個のハロゲンで置換されていてもよいC₂~7アルカノイル基、及び(ii) C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ及びハロゲンから選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよいC₆~10アリールスルホニル基、C₁~4アルキルスルホニル基又はC₇~14アリールアルキルスルホニル基から選ばれるアシル基で置換されていてもよいカルバモイル、又は(4) ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン、2,6-ジオキソピペラジン、モルホリン及びチオモルホリンより導かれる環状アミノカルボニル基〔ここで環状アミノカルボニル基は(A) 水酸基、(B) C₁~4アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、(C) リン酸基、(D) スルホン酸基、(E) C₁~6アルキル又はC₇~10アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、(F) 上記(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)で置換されていてもよいC₁~3アルキル又はC₂~5アルケニル、(G) C₁~3アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、(H) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン又は4-フェニルピペラジンから導かれる環状アミノ基、(I) シアノ基、(J) カルバモイル基、(K) オキソ、(L) C₁~3アルコキシ、(M) テトラゾリル又は2,5-ジヒドロ-5-オキ

ソ-1,2,4-オキサジアゾリルから導かれる複素環基及び(N)C₆-1₀アリールスルホニル、C₁-4アルキルスルホニル又はC₇-1₄アリールアルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい]である化合物; R_bが2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基である化合物; などが好ましい。前記式中、R_bで示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキチル等C₁-6アルキルが挙げられる。なかでも、C₃-6アルキル基が好ましく、C₄-5アルキル基がより好ましい。とりわけイソブチル、ネオペンチル等の分枝状C₄-5アルキル基が好ましい。R_bで示される低級アルキルの置換基としては例えば炭素数C₂-2₀アルカノイル又はC₁-7アルキルで置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。このような置換基としては例えば水酸基、アセチルオキシ、ブロビオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイロオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノブロビオニルオキシ等が挙げられる。このような置換基は置換可能な位置に1~3個置換していくてもよい。さらに、R_bで示される置換されていてもよい低級アルキルとしては例えば、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルブロビル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルブロビル、3-アセトキシ-2-ヒトロキシメチル-2-メチルブロビル及び3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルブロビル等が挙げられる。X_bで示される置換されていてもよいカルバモイル基は式

【化31】



で表される基のようなものが挙げられる。

【0042】R₂_b及びR₃_bで示される「置換されていてもよい炭化水素」としては置換されていてもよいC₁-7の直鎖又は分枝状のアルキル基(例えばメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルブロビル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル)、置換されていてもよいC₃-7のシクロアルキル基(シクロブロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル等)、置換されていてもよいC₂-6の直鎖又は分枝状のアルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソブロペニル、2-メチルアリル、1-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等)、置換されていてもよいC₆-1₀アリール基(例えば、フェニル、ナフチル基)及び置換されていてもよいC₇-1₄アリールアルキル基(例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル)等が挙げられる。

-1-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等)、置換されていてもよいC₆-1₀アリール基(例えば、フェニル、ナフチル基)及び置換されていてもよいC₇-1₄アリールアルキル基(例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル)等が挙げられる。

【0043】該「置換されていてもよいC₁-7の直鎖又は分枝状のアルキル基、置換されていてもよいC₃-7シクロアルキル基、C₂-6の直鎖又は分枝状のアルケニル基」の置換基としては、C₁-6のアルキル基又はC₆-1₀アリール-C₁-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、ブロビル、イソブロビル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)又はアセチルオキシメチル、ビバロイルオキシメチル基のようなC₂-7アルカノイルオキシ-C₁-6アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、C₁-6のアルキル基又はC₆-1₀アリール-C₁-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、ブロビル、イソブロビル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、C₁-3のアルキル基(例、メチル、エチル、ブロビル等)でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフヒドリル基、カルバモイル基、1ないし5個の置換基(例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニル基、C₁-3のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブロビル等)で置換されていてもよいアミノ基)で置換されていてもよいフェニル基、C₁-3のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブロビル等)でモノ-又はジ-置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基(例えば、ビペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン、4-メチルビペラジン、4-ペンジルビペラジン、4-フェニルビペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから導かれるC₁-3アルキルベンジル、フェニル等で置換されていてもよく、さらにに酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5~6員環状アミノ基)及び、N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1~4個含む芳香族5~6員複素環(例えば、ピリジン、イミダゾール、インドール、テトラゾール等)が挙げられる。

【0044】さらにX_bで示される「置換されていても

よいカルバモイル基」のカルバモイル基を形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基としてのC₆-10アリール基及びC₆-10アリール-C₁-4アルキル基の置換基としては、C₁-4のアルキル基(メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル基等)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁-6アルキル(メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル)又はビバロイルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基のようなC₂-7アルカノイルオキシ-C₁-6アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、C₁-4アルキルスルホニル、C₆-10アリールスルホニル又はC₆-10アリール-C₁-4アルキルスルホニル、C₁-6のアルキル基又はC₆-10アリール-C₁-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基及びC₁-4のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等のC₁-6のアルキル基又はビバロイルオキシメチル基などのC₂-7アルカノイルオキシ-C₁-6アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基及びC₁-6アルキル、C₆-10アリール-C₁-4アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよいC₁-3のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル)、ハロゲン(フッ素、塩素)等が挙げられる。該「炭化水素基」は置換可能な位置に置換基を1ないし5個有していてもよい。

【0045】R₂b及びR₃bで示される「置換されていてもよい複素環基」としては、オキソ基、チオキソ基等の置換基を1~2個(好ましくは1個)有していてもよく、かつ脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基が好ましい。かかる複素環基は、S、O、Nから選ばれるヘテロ原子を1~4個、好ましくは2~3個含むら~6員複素環基が好ましい。具体的にはテトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル及び2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル等が挙げられる。とりわけテトラゾリル基が好ましい。

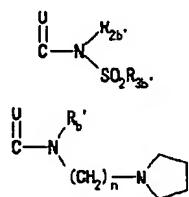
【0046】R₂b及びR₃bで示される「アシル基」としては、カルボン酸から誘導されるカルボン酸アシル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル等C₂-7カルボン酸アシル基)及び置換基を有していてもよいC₆-10アリールスルホニル基、C₁-4アルキルスルホニル基及びC₆-10アリール-C₁-4アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、フェニルメチルスルホニル、フェニルエチルスルホニル、ナフチルメチルスルホニル、ナフチルエチルスルホニル等)が挙げられる。アリール、アルキル及びアリールアルキルスルホニル基の置換基としては、C₁-C₃のアルキル(例メチル、エチル、プロピル等)、C₁-3のアルコキシ(例メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、ハロゲン(塩素、フッ素、臭素)等が挙げられ、これらが1~4個好ましくは1~2個置換可能な位置に置換していてよい。上記、カルボン酸アシル基は、ハロゲン(塩素、フッ素、臭素)を1~2個置換基として有していてもよい。

【0047】R₂b及びR₃bは隣接のカルバモイルの窒素原子と一緒にになって形成する、C₁-3アルキル又はC₂-7アルカノイルなどで置換されていてもよい環状アミノ基としては、例えば、ビペラジン、ビペリジン、ビロリジン、ビペラジン-2-オン、ビペラジン-2,6-ジオン、モルホリン、チオモルホリンのような環状アミンであって、さらに、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個環構成原子として含んでいてもよい5又は6員環状アミンから導かれる基が挙げられる。これらの環状アミノ基は、1~4個、好ましくは1~2個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、C₁-3アルキル又はC₂-7アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、C₁-4のアルキル基(メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル基等)又はC₇-10アリールアルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁-6アルキル又はC₂-7アルカノイルオキシ-C₁-6アルキル基(アセチルオキシメチル基、ビバロイルオキシメチル基)でモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基及びC₁-6のアルキル基又はC₆-10アリール-C₁-4アルキル基(例メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、C₁-6アルキル又はC₆-10アリール-C₁-4アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁-6アルキル又はC₂-7アルカノイルオキシ-C₁-6アルキル基(アセチルオキシメチル基、ビバロイルオキシメチル基等)でモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、C₁-6アルキル又はC₆-10アリール-C₁-4アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、C₁-3アルキル

又はC₂~7アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、C₁~3アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、1ないし5個の置換基（例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル、C₁~3アルキルで置換されていてもよいアミノ基など）で置換されていてもよいフェニル、C₁~3アルキルでモノ又はジー置換されていてもよいアミノ基又はテトラゾリルで置換されていてもよいC₁~6アルキル及びC₂~5アルケニル、C₁~3のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基（例えば、ビペリジン、ビロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルビペラジン、4-ベンジルビペラジン、4-フェニルビペラジン等の、C₁~C₃アルキル、ベンジル、フェニルで置換されていてもよく、さらに窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員環状アミンから導かれる基）、シアノ基、カルバモイル基、オキソ基、C₁~3アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、エチレンジオキシ等）、上記したのと同様な脱プロトン化しうる水素原子を有するオキソ基又チオキソ基で置換されていてもよい複素環基（例えば、テトラゾリル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル等）、Xで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」のカルバモイルを形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基として挙げたC₆~10アリールスルホニル、C₆~10アリール-C₁~4アルキルスルホニル及びC₁~4アルキルスルホニル（メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、フェニル、スルホニル、ベンジルスルホニル等）、C₁~3アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基又は1ないし5個の置換基（例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及びC₁~3アルキルで置換されていてもよいアミノ基など）で置換されていてもよいフェニルで置換されたカルバモイル基等が挙げられる。

【0048】X_bで示される置換されていてもよいカルバモイル基の例としては例えば

【化32】



【化33】



等が挙げられる。R_{2b}・及びR_b'としては水素原子及びC₁~7アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。R_{2b}・及びR_b'で表されるC₁~7アルキルとしては前記の「炭化水素基」のC₁~7アルキルと同様のものが挙げられる。R_{3b}・及びR''としては水素原子及びC₁~4アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。R_{3b}・及びR''で表されるC₁~4アルキルとしては例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。

【0049】X_bで示される脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基としてはブレンステッド酸の活性プロトンを有する含窒素（好ましくは1~4個の窒素原子を含む）5~6員複素環が好ましく、窒素原子、硫黄原子、酸素原子を1~4個好ましくは2~3個含んでいるのがよい。これらの置換基としては、オキソ基、チオキソ基等があげられ、これらの置換基を1~2個、特に1個有していてもよい。Xで示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、テトラゾリル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル等のXで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」として例示したものなどが挙げられる。R_{1b}で示される「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル等のC₁~C₆アルキル基が挙げられる。とりわけC₁~C₃のアルキル基が好ましい。R_{1b}としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。Wで示される「ハロゲン原子」としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

【0050】式(Ib)で表される化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げられる。また、式(Ib)で表される化合物の水和物および非水和物も本発明に包含されるものである。式(Ib)で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不齊炭素が存在するが、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置

がS配置のものが好ましい。

キサゼビン-3-イル]アセチル)ビペリジン-4-酢酸、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル)ビペリジン-4-酢酸 エチルエステル

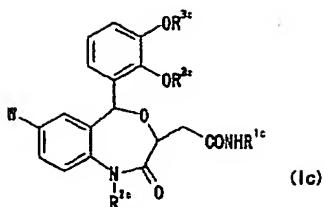
N-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-酢酸 エチルエステル、

【0053】(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(又は3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2-オン、(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(又は3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2-オン、(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(又は3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2-オン
(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(又は3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2-オン
N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセトアミド；など

【0054】式(Ib)で表される化合物またはその塩は、例えば、EPA567026号、WO95/21834(特願平6-15531号に基づくPCT出願)、EPA645377(特願平6-229159号に基づく出願)、EPA645378(特願平6-229160号に基づく出願)、WO9710224号などの公報の開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

【0055】式(I)で表わされる化合物としては、前記式(Ic)

【化34】



で表される化合物が好ましい。式 (Ic) で表わされる化合物としては、R^{1c} が 3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよいC₃₋₆ 直鎖アルキルースルホニル基、(カルボキシ-C₅₋₇ シクロアルキル)-C₁₋₃ アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ-C₆₋₁₀ アリール基、(カルボキシ-C₂₋₃ アルキル)-C₆₋₁₀ アリール基または(カルボキシ-C₁₋₃ アルキル)-C₇₋₁₄ アラルキル基である化合物；R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルキル)-C₆₋₁₀ アリール基である化合物；R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂₋₃ アルキル)-C₆₋₁₀ アリール基である化合物；R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂₋₃ アルキル)-フェニル基である化合物；R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-アルキル基である化合物；R^{2c} がアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有するC₃₋₆ アルキル基である化合物；R^{2c} が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシおよびバルミトイロオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₃₋₆ アルキル基である化合物；R^{2c} が2,2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルまたは3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピルである化合物；R^{3c} がメチル基である化合物；Wが塩素原子である化合物；3位がR-配位で5位がS-配位である化合物；などが好ましい。

【0056】前記式中、R^{1c} は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C₃₋₆ 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₆ 直鎖アルキルースルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅₋₇ シクロアルキル)-C₁₋₃ アルキル基、または式-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH(式中、X^{1c} およびX^{4c} はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキレン基を示し、X^{2c} およびX^{3c} はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、Arは置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、X^{1c} が結合手のとき、X^{2c} は結合手を示し、X^{4c} が結合手のとき、X^{3c} は結合手を示す)で表される基を示す。R^{1c} で示される置換基を有していてもよいカルボキシ-C₃₋₆ 直鎖アルキル基におけるC₃₋₆ 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n

-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。R^{1c} で示される置換基を有していてもよいC₃₋₆ 直鎖アルキルースルホニル基におけるC₃₋₆ 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。R^{1c} で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅₋₇ シクロアルキル)-C₁₋₃ アルキル基におけるC₅₋₇ シクロアルキル基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。これらのうち、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましく、シクロヘキシルがより好ましい。R^{1c} で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₅₋₇ シクロアルキル)-C₁₋₃ アルキル基におけるC₁₋₃ アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられる。これらのうち、メチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。R^{1c} としての式-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOHで表される基において、X^{1c} およびX^{4c} で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄ アルキレン基」における「C₁₋₄ アルキレン基」としては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどが挙げられ、C₁₋₃ アルキレン基が好ましく、なかでも、直鎖状のものが好ましく用いられる。Arで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」としては、例えば、2価の芳香族炭化水素基、2価の芳香族複素環基などが挙げられる。ここで、2価の芳香族炭化水素基としては、例えば、C₆₋₁₀ アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられ、2価の芳香族炭化水素基としては、フェニレンが好ましく用いられる。2価の芳香族複素環基としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられる。ここで、芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ビロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラアゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族单環式複素環基(好ましくは、フリ

ル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジルなど)、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ_bチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、アリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 α -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なる複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

【0057】X¹ c およびX⁴ c で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄アルキレン基」における「C₁₋₄アルキレン基」;ならびにArで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、(i) C₁₋₆のアルキル基又はC₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、(ii) C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル等)又はアセトキシメチル、ビバロイルオキシメチル基のようなC₂₋₇アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C₁₋₆のアルキル基又はC₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、t-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、(v) C₁₋₃のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフヒドリル基。

(vi) カルバモイル基、(vii) 1ないし5個の置換基[例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニ

ル基、C₁₋₃のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基]で置換されていてもよく、OまたはSを介して結合していてもよいフェニル基、(viii) C₁₋₃のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)でモノ-又はジ-置換されていてもよいアミノ基、(ix) C₁₋₃アルキル(例、メチル、エチル等)ベンジル、フェニル等で1ないし3個置換されていてもよい環状アミノ基(例えば、ビペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン、4-メチルビペラジン、4-ベンジルビペラジン、4-フェニルビペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから(水素原子を一個除いて)導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5~6員環状アミノ基)、(x) N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1~4個含み、OまたはSを介して結合していても5~6員芳香族複素環基(例えば、ピリジル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル等)、(xi) ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など)、(xii) C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、カルボキシルおよびフェニルから選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等)、C₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ等)またはC₁₋₄アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、t-ブチルチオ等)、(xiii) C₅₋₇シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、(xiv) C₁₋₇アルカノイルオキシ(例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、t-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ビバロイルオキシ等)が挙げられる。このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、2個の置換基が結合して、C₃₋₆アルキレン、C₃₋₆アルキレンオキシ、C₃₋₆アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、例えば、フェニル基上の隣接した2個の置換基が結合して、C₄アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナフタレン基を形成することとなる。R¹ c としての式-X¹ c -X² c -Ar-X³ c -X⁴ c -COOHで表される基の具体例としては、置換基を有していてもよい(カルボキシ-ヘテロアリール)-C₁₋₄アルキル基[好ましくは、置換基を有していてもよい(カルボキシ-フリル)-C₁₋₄アルキル基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₆₋₁₀アリール)-C₁₋₄アルキル基、置換基を有していてもよいカルボキシ-ヘテロアリール基、置換基

を有していてもよいカルボキシ-C₆-₁0アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルキル)-ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルキル)-C₆-₁0アリール基〔好ましくは、(カルボキシ-C₂-₃アルキル)-C₆-₁0アリール基〕、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルキル)-ヘテロアリール-C₁-₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルキル)-C₇-₁4アラルキル基〔好ましくは、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₃アルキル)-C₇-₁4アラルキル基〕、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルコキシ)-C₆-₁0アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルコキシ)-C₆-₁0アリール-C₁-₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルキル)-C₆-₁0アリールオキシ-C₁-₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₆-₁0アリールオキシ)-C₁-₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₄アルキルチオ)-ヘテロアリール基などが挙げられる。ここで、ヘテロアリールとしては、前記した「芳香族複素環基」と同様なものが挙げられ、該ヘテロアリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。また、C₆-₁0アリールとしては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましく用いられ、該C₆-₁0アリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-C₁-₄アルキル基におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル等のC₁-₄の直鎖または分枝状のアルキル基等が挙げられる。これらのうち、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル等のC₁-₄アルキル基が好ましく、メチル、エチル、n-ブチルがより好ましい。該カルボキシフリル基としては、例えば3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキシ-2-フリル、2-カルボキシ-3-フリル、2-カルボキシ-5-フリル等が挙げられる。これらのうち、3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキシ-2-フリルが好ましく、3-カルボキシ-2-フリルがより好ましい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂-₃アルキル)-C₆-₁0アリール基におけるC₂-₃アルキルとしては、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられ、エチル、n-ブチルが好ましい。C₆-₁0アリール基としては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-₃アルキル)-C

7-14アラルキル基における、C₁-₃アルキル基としては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピルが挙げられ、メチル、エチルが好ましく、エチルが特に好ましい。C₇-14アラルキル基(C₆-10アリール-C₁-4アルキル基)としては、フェニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルブロピル、2-フェニルブロピル、4-フェニルブチル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)ブロピル、3-(1-ナフチル)ブチル、4-(1-ナフチル)ブチルが挙げられ、フェニルメチル、1-フェニルエチル、3-フェニルブロピル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチル、(1-ナフチル)エチル、(2-ナフチル)エチルが好ましく、フェニルメチル、2-フェニルエチルが特に好ましい。R¹で示される各基で置換基を有する場合の置換基としては、A_rで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられ、このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、R¹で示される各基において、カルボキシル部分は無置換であることが好ましいが、カルボキシル以外の任意の部分は、置換可能位置に置換可能な置換基を有していてもよい。R¹としては、3-カルボキシブロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよいC₃-6直鎖アルキルースルホニル基、(カルボキシ-C₅-7シクロアルキル)-C₁-3アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ-C₆-10アリール基、(カルボキシ-C₁-4アルキル)-C₆-10アリール基〔好ましくは、(カルボキシ-C₂-3アルキル)-C₆-10アリール基〕、(カルボキシ-C₁-3アルキル)-C₇-14アラルキル基などが好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-4アルキル)-C₆-10アリール基が好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂-3アルキル)-C₆-10アリール基がさらに好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂-3アルキル)-フェニル基が好ましい。

【0058】R²で示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃-6アルキル基におけるC₃-6アルキル基としては例えば、n-ブロピル、イソブロピル、1,1-ジメチルエチル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、2,2-ジメチルブロピル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。これらのうち、イソブロピル、1,1-ジメチルエチル、n-ブチル、イソブチル、2,2-ジメチルブロピル、イソヘキシルが好ましく、2,2-ジメチルブロピルが特に好ましい。R²で示される、

アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃~6アルキル基におけるアルカノイルオキシ基としては例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ビバロイルオキシ、ラウリルオキシ、パルミトイルオキシ、ステアロイルオキシ等のC₁~20アルカノイルオキシ基（好ましくは、C₁~7アルカノイルオキシ基など）などが挙げられる。これらのうち、アセトキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシが好ましく、アセトキシが特に好ましい。アルカノイルオキシ基または水酸基は置換可能な位置に1~3個置換してもよい。R²で示されるアルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃~6アルキル基の好ましい例としては、2,2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル及び3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらのうち、2,2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピルが特に好ましい。また、R²としては、アルカノイルオキシ基および/または水酸基を有するC₃~6アルキル基が好ましい。

【0059】R³で示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁~6アルキル基が挙げられる。とりわけC₁~3のアルキル基が好ましい。R³としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。Wで示されるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

【0060】式(Ic)で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、式(Ic)で表わされる化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩を形成してもよい。本発明の式(Ic)で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマー

ル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

【0061】式(Ic)で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不齊炭素が存在するが、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離することもできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好ましい。またラセミ体または光学活性体であってもよい。光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体より分離することができる。

【0062】本発明の式(Ic)で表わされる化合物またはその塩としては具体的には以下のものなどが好ましい
N-プロパンスルホニル-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセトアミド、もしくはその塩(2R)-2-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アセトアミド、もしくはその塩
3-[(3-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノフェニル] プロピオン酸、もしくはその塩
4-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル] アミノブタン酸、もしくはその塩

トランス-4-[((3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル]-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩
トランス-4-[((3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル] アセチル]-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩
3-[(3-[((3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-

(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)-4-フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩
 3-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブロビル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)-4-メトキシフェニル]ブタン酸、もしくはその塩
 5-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブロビル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)-4-メトキシフェニル]ベンタン酸、もしくはその塩
 5-[3-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブロビル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノ)-4-フルオロフェニル]ベンタン酸、もしくはその塩などが挙げられる。

【0063】上記式(Ic)で表わされる化合物またはその塩は、例えば、EPA567026号、WO95/21834(特願平6-15531号に基づくPCT出願)、EPA645377(特願平6-229159号に基づく出願)、EPA645378(特願平6-229160号に基づく出願)などの公報、WO01/98282(特願2000-190253号に基づくPCT出願)などに開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。本発明の式(I)で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

【0064】本発明における「臓器機能障害」としては、例えば、各種臓器の機能低下およびその合併症などが挙げられるが、なかでも、虚血性臓器機能障害が好ましい。すなわち、本発明の製剤は、虚血などによりおこる細胞の死滅や機能、また臓器機能を保護でき、臓器機能の維持剤、臓器の保護剤、臓器細胞死の抑制剤などに用いることができる。具体的には、種々の原因による(特に、虚血に基づく)心臓機能低下(心筋の損傷も含む)、脳機能低下、腎機能低下などを予防・治療できると共に臓器不全、さらに死への移行を抑制することができる。また、臓器機能障害は、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患(心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血等)などの疾患に起因する臓器機能障害であってもよいが、例えば、臓器の手術または移植時またはその後に起こる臓器機能障害などであってもよい。さらに、前記臓器機能障害の原因となる疾患(特に、虚血性心疾患、脳梗塞などの虚血性疾患)の進展抑制や予後改善、2次発症・再発予防などにも、本発明の製剤は有用である。また、本発明における「臓器機能障害の予防・治療」は、各臓器の不全の予防、治療、改善などであってもよい。ここで、臓器としては、例えば脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺臓、神経組織(中枢神経組織、末梢神経組織など; 好ましくは、末梢神経組織)などが挙げられる

が、心臓、脳、肺臓、腎臓などが好ましく、心臓、脳、神経組織、腎臓などがより好ましく、なかでも、心臓や神経組織が好ましく、とりわけ、心臓が好ましい。スクアレン合成酵素阻害剤は、ある種の疾患の予防治療に有効であることは公知であるが、ユビキノン増加作用を併有することによって、初めて脳、心臓、腎臓、神経組織、肺臓などにおける虚血性疾患などの発症後の予後への適用の道が開かれることとなり、例えば脳であれば昏睡への移行抑制や意識維持あるいは延命が可能となる。具体的には、心臓であれば心不全、不整脈の治療や延命が可能となり、また腎臓であれば透析や腎移植への移行の抑制、延命が可能となり、さらに神経組織であれば中枢神経変性疾患に起因するパーキンソン病やアルツハイマー病などの治療が可能となり、末梢神経障害に起因する手足のしびれ、無感、疼痛、温熱感異常、潰瘍、神経反射低下の治療がユビキノン増加作用を併有することによって、初めて可能となる。本発明の製剤は、優れたユビキノン増加作用および臓器機能障害または臓器不全の予防治療効果を有し、かつ低毒性である。よって、本発明の製剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば臓器機能障害または臓器不全の予防治療剤および進展抑制剤などの他、心筋梗塞予防治療薬、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、脳梗塞予防治療薬、脳出血予防治療薬、神経変性疾患、糖尿病予防治療薬、糖尿病性合併症予防治療薬等として安全に用いることができる。本発明の製剤において、活性成分であるユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグ；およびスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグ（以下、SSI 化合物またはそのプロドラッグと称することもある）は、原末のままでよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、アルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、部分アルファ-化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タルク色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の剤は、SSI 化合物またはそのプロドラ

ックを疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。SSI 化合物またはそのプロドラッグの本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の 0.1 ないし 100 重量% である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分として SSI 化合物またはそのプロドラッグ以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

【0065】具体的には、錠剤の製造法は、SSI 化合物またはそのプロドラッグをそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、SSI 化合物またはそのプロドラッグをそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、SSI 化合物またはそのプロドラッグの一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リングル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は SSI 化合物またはそのプロドラッグの一定量をとり注射用の容器に密封して製することができる。経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることができる。本発明の徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（○/w 法、w/○/w 法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロバーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁

剤等)等が挙げられる。本発明の徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤(例えば、Tween 80, HCO-60等の界面活性剤;カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類;硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等)、保存剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、局所麻酔剤(例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等)等とともに水性懸濁剤とするか、植物油(例えば、ゴマ油、コーン油等)あるいはこれにリン脂質(例えば、レシチン等)を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド(例えば、ミグリオール812等)とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。本発明の徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300μmであり、好ましくは、約1ないし約150μm、さらに好ましくは約2ないし約100μmである。マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0066】本発明の製剤は、低毒性で、医薬品として有用であり、優れたユビキノン増加作用および臓器機能障害ならびに臓器不全の予防治療効果、進展抑制効果を有する。それゆえ、本発明の製剤は、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬、および進展抑制薬として有用である。すなわち、動脈硬化、高脂血症、混合型脂質異常、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、脳障害、虚血性心疾患、CHD (coronary heart disease)、脳虚血、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、心弁膜症、アルツハイマー病等の治療又は予防に用いることができる。加えて心不全や腎不全の他にも、脳梗塞、脳出血、神経障害に基づく頻尿・尿失禁や膀胱排出力低下、神経変性疾患に基づくパーキンソン病、また脳血管性痴呆の予防・治療に用いることができる。また、これらの疾患による死亡の抑制あるいは延命に有用である。さらに、ユビキノンはUCP (uncoupling protein) 機能を活性化することが報告されていることから、肥満の予防・治療に有用であると共に、肥満に関連する疾患である耐糖能異常、糖尿病、インスリン抵抗性、高血圧症、高脂血症などの予防及び治療に適している。本発明の製剤は、ユビキノンを増加させるため、虚血などによりおこる細胞の死滅や機能、また臓器機能を保護できる。具体的には、種々の原因による(特に、虚血に基づく)心臓機能低下、脳機能低下、腎機能低下などを予防・治療できると共に臓器不全の予防・治療に有用であり、さらに延命効果が認められる。さらに、本発明の製剤の活性成分が、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物(好ましくは、式(I)で表される化合物)また

はその塩、またはそのプロドラッグである場合は、コレステロール低下作用、トリグリセリド低下作用、高密度リポタンパクーコレステロール(HDL)上昇作用などの脂質代謝改善作用に加えて、スクアレン合成酵素阻害作用とユビキノン増加作用とを併有するので、臓器機能障害または臓器不全、とりわけ、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患(心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血等)などの疾患に起因する臓器機能障害または臓器不全の予防治療に有利に用いることができる。また、本発明の製剤は脂質低下作用に加えてユビキノン増加作用を有するので、ユビキノン増加作用を有しない脂質低下剤と比較して、例えば虚血性心疾患の治療、より重篤な心不全の予防・治療および心不全から死亡への移行の抑制が可能であり有用となる。また、脳、腎、神経組織など他の臓器についても脂質低下作用に加えてユビキノン増加作用を有する本剤は臓器機能障害の予防・治療に加えて臓器・組織不全の予防・治療が可能な点で優れ、さらに延命効果もある。

【0067】以下、特にユビキノン増加作用を有する化合物がSSI化合物(好ましくは、式(I)で表される化合物)である場合の有用性をさらに詳しく述べる。SSI化合物は、高脂血症、特に高トリグリセライド血症、高リポタンパク血症および高コレステロール血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの競癥性、例えば、冠動脈疾患、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。これらの疾患の治療において、SSI化合物は単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬などの他の医薬成分と共に組合わせて(同時投与あるいは時間差を設けて投与して)使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分としては、例えばフィブリート類(例、クロフィブリート、ベンザフィブリート、ジェムフィブロジル、フェノフィブリート、Wy-1463、GW9578等)などのPPAR α 作動薬、ニコチン酸、その誘導体および類縁体(例、アシビモックスおよびアプロボコール)、胆汁酸結合樹脂(例、コレステラミン、コレステロール等)、コレステロール吸収を抑制する化合物(例、シトステロールやネオマイシン、 β ラクタム誘導体等)、コレステロール生合成を阻害する化合物(例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ビタバスタチン(イタバスタチン)等のHMG-CoA還元酵素阻害薬)、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬(例、NB-598および類縁化合物等)が挙げられる。更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレン-ラノステロールサイクラーゼ阻害薬(例、デカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体など)やMT

P (ミクロソームトリグリセリド転送タンパク) 阻害薬 (implitapideなど)、CETP (コレステロールエステル転送タンパク) 阻害薬 [例、JTT-705および類縁化合物等] などである。

【0068】加えて、SSI 化合物は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性胰炎の治療に適している。本疾患の治療のために、SSI 化合物は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独あるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン (トライロール)、メシリ酸ガベキサート (エフオーワイFOY)、メシリ酸ナファモstatt (フサン)、シチコリン (ニコリン)、ウリナスクチン (ミラクリッド) 等があげられる。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

【0069】SSI 化合物の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症がある。これには、糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全などが含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが、多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を憎悪させる、いわゆる悪循環を形成している。脂質低下作用から考えて、SSI の化合物はこれらの疾患の治療および進展予防にも適しており、その際それらは単独で、または以下に挙げる医薬と組み合わせて投与できる。

【0070】糖尿病治療薬：ビオグリタゾン (アクトス)、ロシグリタゾン (アバンディア)、Farglitazar、Reglitazar、MCC-555、FK-614、AZ-242、AR-H-039242、KRP-297、NN-622、DRF-2725、EML-16336、CS-011、BM-13-1258、AR-H-049020、BM-17-0744、GW-409544などのPPAR γ 作動薬あるいはインスリン抵抗性改善薬、WOO1/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)、キネダック、AJ-9677、Y-128、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリソ、イスジリン類：

抗肥満薬：中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェアラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、脳リバーゼ阻害薬 (例、オルリスタット等)、B3アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチド性食欲抑制薬 (例、レプチン、CNTF (毛様体神経栄養因子) 等)、コレシストキニンアゴニスト (例、リンチトリプト、FPL-1584

9等)；

アルツハイマー病治療薬：タクリン (tacrine)、ドネペジル (donepezil)、リバストグミン (rivastigmine)、ガランタミン (galantamine)；

パーキンソン病治療薬：カルビドバ、レボドバ、ベルゴライド、ロビニロール、カベルゴリン、アラミペキソール、エンタカプロン、ラザベミド；

脳梗塞治療薬、脳出血治療薬：チトクロームC、シチコリン、イフェンプロジル、アニラセタム、ビンボセチン、イブジラスト、ニセルゴリン、ジヒドロエルゴトキシン、ニルバジピン、アマンタジン、ファスジル、オザグレル、ニゾフェノン；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺 (チレオイド)、レボチロキシンナトリウム (チラージンS)、リオチロニジンナトリウム (サイロニン、チロミン)；

ネフローゼ症候群治療薬：アレドニゾロン (アレドニン)、コハク酸アレドニゾロンナトリウム (アレドニン)、コハク酸メチルアレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール)、ベタメタゾン (リンデロン)；

抗凝固療法剤：ジビリダモール (ベルサンチン)、塩酸ジラゼア (コメリアン) 等；

慢性腎不全治療薬：利尿薬 [例、フロセミド (ラシックス)、ブメタニド (ルネトロン)、アゾセミド (ダイアート)]、降圧薬 [例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラブリル (レニペース)) 及びCa拮抗薬 (マニンヒロン)、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る

【0071】高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こすから、SSI の化合物は高血圧症の治療・予防にも適しており、その際SSI の化合物は単独、あるいは以下に示す薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組合せは、例えばアンジオテンシン-I I 拮抗薬 [例、ロサルタンカリウム (ニュウロタン)、カンデサルタンシレキセチル (プロアレス) 等]、ACE阻害薬 [例、マレイン酸エナラブリル (レニペース)、リシノブリル (ゼストリル、ロンゲス)、塩酸デラブリル (アテカット)、カブトブリル等]、カルシウム拮抗薬 [例、トシリ酸アムロジピン (アムロジン、ノルバスク)、塩酸マニジビン (カルスロット) 等]、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙げられる。

【0072】また、SSI 化合物は血糖低下作用を示し、肥満型糖尿病ラットにおいて血糖低下作用を示すから、インスリン抵抗性を改善する。それらの生物学的性質を考えると、高血糖症及びそれから生じる続発症、例えば、糖尿病性腎症および腎不全期に認められる合併症、貧血、骨代謝異常、嘔吐、恶心、食欲不振、下痢などの循環器疾患、神経障害などの神経症状、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害並びにインスリン抵抗性及びそれから生じる、例えば高血圧症

や耐糖能異常、さらにその続発症、例えば、心臓病、脳虚血、間欠性跛行、壞疽等の治療及び予防に特に適している。これらの疾患の治療において、SSI 化合物は単独で予防治療のために使用されてもよく、またその他の血糖低下薬又は降圧薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えば、(1)インスリン製剤(例えば、ヒトインスリン等)、(2)スルホニルウレア剤(例えば、グリベンクラミド、グリクラジド等)、(3)α-グルコシダーゼ阻害剤(例えば、ボグリポース、アカルボース等)、(4)インスリン感受性増強剤(例えば、ビオグリタゾン、トログリタゾン等)、(5)アルドース還元酵素阻害剤(例えば、エバレースタット、トルレスタット等)、グリケーション阻害剤(例えば、アミノグアニジン等)等が挙げられる。婦人科疾患治療薬(更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオール等)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェン等)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リューブロリン、ダナゾール等)等との組み合わせ、あるいはこれら薬剤と糖尿病治療薬との組み合わせも可能である。更に降圧剤との組み合わせが可能であり、例えば、(1)利尿薬(例えば、フロセミド、スピロノラクトン等)、(2)交感神経抑制薬(例えば、アテノロール等)、(3)アンジオテンシンII拮抗薬(例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)、(4)アンジオテンシンI変換酵素阻害薬(例えば、マレイン酸エナラブリル、塩酸デラブリル等)、(5)カルシウム拮抗薬(例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等)等が挙げられる。

【0073】SSI 化合物を上記各疾患に適用する際に、各種抗体、各種ワクチン製剤などと併用することも可能であり、また、各種遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関する遺伝子を用いた治療法、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に関する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に関する遺伝子を用いた治療法などが挙げられる。SSI 化合物を上記各疾患に適用す

る際に、SSI 化合物を他の薬剤と組み合わせる場合は、これらの有効成分を一つの製剤に処方した合剤として投与することもできる。本発明の製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等によっても異なるが、例えば、臓器機能障害治療剤、臓器不全治療剤、肥満予防剤あるいは脳梗塞椎間盤抑制剤として、成人患者に経口的に投与する場合、ユビキノン増加作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグとして1日当たり1~400mg/日、好ましくは6~120mg/日を1~数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。また、本発明の徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1日ないし3日あるいは1週間ないし3ヶ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

【0074】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに下記の実施例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。 1 H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてパリアンジェミニ200(200MHz)型スペクトルメーターで測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合比である。%は、特に断らない限り重量%を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中ににおける室温(常温)とは約20°Cから約30°Cの温度を表す。なお、参考例中の各記号は次の意味を表す。

A c : アセチル, P r n : n-プロピル, M e : メチル, B u n : n-ブチル, E t : エチル, P r l : イソプロピル, E t₂O : ジエチルエーテル, s : シングルレット, d : ダブルレット, t : トリプレット, q : クアルテット, d d : ダブルダブルレット, d t : ダブルトリプレット, m : マルチプレット, b r : 幅広い, J : カップリング定数

【0075】

【参考例】3-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸

(1) 方法A: 3-(3-ニトロフェニル)-2-プロベン酸エチル(10 g, 45.2 mmol)のエタノール(200 ml)溶液に10% パラジウム炭素(0.5 g)を添加し、水素ガス雰囲気下、12時間室温で常圧接触還元に付した。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(100 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(15 ml)を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルへ

キサン(1:1)にて洗浄することにより 3-(3-アミノフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (10.4 g, 45.3 mmol, 100%) を無色プリズム晶として得た。

方法B: 3-(3-ニトロフェニル)-2-プロパン酸エチル (25 g, 0.113 mol) のエタノール (500 ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (2.5 g) を添加し、ギ酸 (29g, 0.622 mol) を滴下した。6時間室温で搅拌後、触媒をろ過して除き、ろ液に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (30 ml) を添加した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルへキサン(1:1)にて洗浄することにより 3-(3-アミノフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩 (24 g, 0.104 mol, 92%) を無色プリズム晶として得た。

融点 124-131°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3200-2400 (br, NH_3^+), 1726 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.075 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.643 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.906 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.002 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 7.16-7.43 (4H, m).

【0076】 (2) (3R,5S)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (特開平09-136880号、実施例11-(4)、1.1g, 2.30mmol)、無水酢酸 (0.52g, 5.06mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (100mg) およびピリジン (11ml) の混合物を室温で30分搅拌した。この混合物を酢酸エチル (10.0ml) で希釈し、1N 塩酸、水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1.2g, 2.31mmol, 100%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -197.3$ ($c=0.22$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH), 1736, 1678 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.943 (3H, s), 1.022 (3H, s), 2.026 (3H, s), 2.819 (1H, dd, $J=5.4, 16.4$ Hz), 3.081 (1H, dd, $J=7.8, 16.4$ Hz), 3.553 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 3.616 (3H, s), 3.732 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 3.857 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 3.888 (3H, s), 4.331 (1H, dd, $J=5.4, 7.8$ Hz), 4.578 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 6.259 (1H, s), 6.647 (1H, s), 6.98-7.34 (5H, m).

【0077】 (3) (2) で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (1g, 1.92mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.03ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に塩化チオニル (0.67mg, 5.61mmol) を室温で添加した。1時間搅拌した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、(1)で得られ

た3-(3-アミノフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (0.48g, 2.11mmol)、トリエチルアミン (0.24g, 2.41mmol) 及びテトラヒドロフラン (5ml) の混合物に添加した。これを30分間室温で搅拌した後、水を添加し、テトラヒドロフランを留去した。残渣を酢酸エチル (50ml) で希釈した。これを1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製することにより 3-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル (1.2g, 1.73mmol, 90%) を無色非結晶状固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -123.1$ ($c=0.23$,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3314 (NH), 1732, 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.958 (3H, s), 1.024 (3H, s), 1.236 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.024 (3H, s), 2.603 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.811 (1H, dd, $J=6.2, 14.4$ Hz), 2.927 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.996 (1H, dd, $J=7.4, 14.4$ Hz), 3.538 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 3.619 (3H, s), 3.732 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 3.873 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 3.894 (3H, s), 4.128 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.410 (1H, dd, $J=6.2, 7.4$ Hz), 4.564 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 6.301 (1H, s), 6.644 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.93-7.39 (9H, m), 7.810 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cl}$) 計算値: C, 63.92; H, 6.23; N, 4.03. 実測値: C, 63.57; H, 6.52; N, 3.82.

【0078】 (4) 方法C: (3) で得られた 3-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル (1.1g, 1.58mmol)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を60°C で30分間搅拌した。これを水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。これを飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (1.0g, 1.66mmol, 100%) を無色針状晶として得た。

方法D: (2) で得られた (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸 (10 g, 19.2 mmol) のアセトニトリル溶液 (60ml) にトリエチルアミン (2.0 g, 19.6 mmol)

を室温で添加した。氷冷し、窒素気流下、塩化ビパロイル (2.5g, 21.1 mmol) を10分かけて滴下し、そのまま氷冷下30分間攪拌した。(1)で得られた3-(3-アミノフェニル)プロパン酸エチル 塩酸塩 (5.7 g, 24.8 mmol) を添加し、トリエチルアミン (4.3 g, 42.2 mmol) を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌後、60°Cで3時間攪拌した。1N 塩酸 (10 ml) を添加し、さらに水を添加し、酢酸エチル (100ml) で3回抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール (80 ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を添加した。これを60°Cで30分間攪拌し、水 (50ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (80ml) で2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で結晶化し、エタノール/水 (1:1) から再結晶して精製することにより 3-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸 (8.5 g, 13.6 mmol, 71%) を無色針状晶として得た。

融点141-144°C。

$(\alpha)_D^{22} -153.2^\circ$ (c=0.48,).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-2400 (br, COOH, OH, NH), 1714, 1651 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.654 (3H, s), 1.048 (3H, s), 2.647 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.826 (1H, dd, $J=5.0, 14.6\text{Hz}$), 2.931 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.007 (1H, dd, $J=7.6, 14.6\text{Hz}$), 3.186 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.387 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.610 (3H, s), 3.624 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.890 (3H, s), 4.40-4.51 (2H, m),

6.183 (1H, s), 6.624 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.93-7.38 (9H, m), 7.945 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$) 計算値: C, 63.41; H, 5.97; N, 4.48. 実測値: C, 63.18; H, 6.11; N, 4.36.

【0079】

【実施例】以下に、本発明の製剤の薬理効果を示す実験結果について記載する。

被検化合物1: $\text{N}-[(3R,5S)-1-(3-\text{アセトキシ}-2,2-\text{ジメチルプロピル})-7-\text{クロロ}-5-(2,3-\text{ジメトキシフェニル})-2-\text{オキソ}-1,2,3,5-\text{テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル}]アセチル]ビペリジン-4-酢酸$

被検化合物2: $3-[(3-[(3R,5S)-7-\text{クロロ-5-(2,3-\text{ジメトキシフェニル})-1-(3-\text{ヒドロキシ-2,2-\text{ジメチルプロピル})-2-\text{オキソ-1,2,3,5-\text{テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル}]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸$

【0080】試験例1

心臓中ユビキノン增加作用

方法: 6週齢雄SDラット (1群8匹) にピーカル或いは被検化合物1を6、20、60mg/kgとなるように5mL/kgの容量で14日間一日一回、胃内ゾンデにて強制経口投与した。14回投与の翌朝断首し屠殺後、直ちに心臓を採取し液体窒素中凍結した後-80°Cにて保存した。後日、心臓をホモジエナライズしたものを塩化鉄 (III) で酸化した。エタノール/ヘキサンで抽出後、HPLCでユビキノン濃度を測定した (表1)。

結果:

【表1】

処置	投与量 (mg/kg)	心臓中CoQ9量 ($\mu\text{g/g}$ 心臓)
ピーカル	0	199.1±4.5
化合物1	6	214.4±6.6
化合物1	20	215.3±5.7*
化合物1	60	225.0±4.6*

各データは平均±標準誤差(N=8)を示す。

* $P<0.025$ vs. コントロール (one-tailed Williams' t test)

【0081】試験例2

肝臓および心臓中ユビキノン增加作用

方法: 6週齢雄SDラット (1群8匹) にピーカル或いは被検化合物2を6、20、60mg/kgとなるように5mL/kgの容量で14日間一日一回、胃内ゾンデにて強制経口投与し

た。14回投与の翌朝断首し屠殺後、直ちに肝臓および心臓を採取し液体窒素中凍結した後-80°Cにて保存した。

後日、肝臓および心臓をホモジエナライズしたものを塩化鉄 (III) で酸化した。エタノール/ヘキサンで抽出後、HPLCでユビキノン濃度を測定した (表2)。

結果:

【表2】

処置	投与量 (ng/kg)	心臓中CoQ9量 (μg/g 心臓)	肝臓中CoQ9量 (μg/g 肝臓)
ピーカル	0	190.8±3.5	94.8±1.3
化合物2	6	202.7±2.7*	105.2±3.5*
化合物2	20	208.3±4.6*	117.6±4.6*
化合物2	60	204.7±4.0*	125.4±3.4*

各データは平均士標準誤差(N=8)を示す。

*P<0.025 vs. コントロール (one-tailed Williams' t test)

【0082】試験例3

脳中ユビキノン増加作用

方法：6週齢雄SDラット（1群8匹）にピーカルあるいは被検化合物1を2、20mg/kgとなるように5mL/kgの容量で14日間一日一回、胃内ゾンデにて強制経口投与した。14回投与の翌日、ハロタン麻酔下で頸動脈からシリ

コン栓子を挿入し中大脳動脈起始部を閉塞した。二時間後、軽麻酔下に栓子を除き再灌流した。再灌流8時間後にラットは断首し屠殺後、右大脳皮質および線条体を採取しドライアイス上凍結した後-80°Cにて保存した。後日、右大脳皮質および線条体をホモジエナライズしたものを塩化鉄(III)で酸化した。エタノール/ヘキサンで抽出後、HPLCでユビキノン濃度を測定した（表3）。

結果：

【表3】

処置	投与量 (ng/kg)	脳中CoQ9量 (μg/g 脳)	脳中CoQ10量 (μg/g 脳)
ピーカル	0	22.9±0.7	13.7±0.4
化合物1	2	22.0±0.4	13.0±0.3
化合物1	20	24.9±0.5*	14.7±0.3*

各データは平均士標準誤差(N=8)を示す。

*P<0.025 vs. コントロール (one-tailed Williams' t test)

表1ないし表3の結果から、本発明の剤は優れたユビキノン増加作用を有することが分かる。

【0083】試験例4

脳梗塞抑制作用

方法：6週齢雄SDラット（1群19-22匹）にピーカルあるいは被検化合物1を2、20mg/kgとなるように5mL/kg

の容量で14日間一日一回、胃内ゾンデにて強制経口投与した。14回投与の翌日、ハロタン麻酔下で頸動脈からシリコン栓子を挿入し中大脳動脈起始部を閉塞した。二時間後、軽麻酔下に栓子を除き再灌流した。再灌流48時間後にラットは断首し屠殺後、厚さ2mmの前額断脳切片を6枚切りだし、TTC染色(1% TTC、37°C、15分間)をおこなった。TTC染色像はデジタルカメラにて撮影し、画像解析装置にて脳梗塞面積を測定した。（表4）。

【表4】

処置	投与量 (ng/kg)	脳梗塞容積 (mm ³)
ピーカル	0	341±25
化合物1	2	289±27
化合物1	20	220±35*

各データは平均士標準誤差(N=19-22)を示す。

*P<0.025 vs. コントロール (one-tailed Williams' t test)

表4の結果から、本発明の剤は優れた脳梗塞抑制作用を有することが分かる。

【0084】試験例5

心筋梗塞に対する影響

方法：6週齢雄Wistarラット(1群7-10匹)にピークル、被換化合物1(2, 20mg/kg)、アトルバスタチン(2, 20mg/kg)、シンバスタチン(2, 20mg/kg)を1mL/kgの容量で15日間一日一回、胃内ゾンデにて強制経口投与した。最終投与1時間後に左冠動脈前行枝を結紮し、25分後に再灌流した。再灌流2時間後に右頸静脈からエバンスブルーを静注し、非虚血領域を染色し虚血領

域と区別した後、ラットを屠殺した。虚血された領域を切り出して、p-nitroblue tetrazoliumを用いて生存している領域を染色し、壊死した領域(心筋梗塞部位)と区別した。心筋梗塞領域は虚血領域に対する重量比として算出した(表5)。

結果：

【表5】

処置	投与量 (mg/kg)	心筋梗塞領域 (% 虚血領域)
ピークル	0	55±4
化合物1	2	61±4
化合物1	20	43±2*
アトルバスタチン	2	51±4
アトルバスタチン	20	47±6
シンバスタチン	2	51±3
シンバスタチン	20	51±2

各データは平均土標準誤差(N=7-10)を示す。

*P<0.025 vs コントロール (one-tailed Williams' test)

表5の結果から、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素阻害薬と異なり、本発明の剤は優れた心筋梗塞抑制作用を有することが分かる。

【0085】製剤例1

下記の組成に従い、化合物A 175g、D-マンニトール175g、コーンスター118.65gおよびクロスカルメロースナトリウム105gからなる混合物を、バーチカルグラニュレーター(FM-VG-10型、パウレックス社製)で充分混合後、ヒドロキシプロビルセルロース19.25gを溶解した水溶液で練合する(練合条件: 400rpm, 10分間)。白色の練合物を流动乾燥機(FD-3S、パウレックス社製)を用い送風温

化合物A
D-マンニトール
コーンスター
クロスカルメロースナトリウム
ヒドロキシプロビルセルロース
ステアリン酸マグネシウム
計

50mg
50mg
33.9mg
40mg
5.5mg
0.6mg
180.0mg (1錠当り)

得られる50mg錠を1日一回夕方に経口投与する。

【0086】製剤例2

[コーティング剤の製造] 精製水2700gにヒドロキシプロビルメチルセルロース2910(TC-5)224.4gおよびマクロゴール6000 45.0gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン30.0g、三二酸化鉄0.6gを分散させ、被覆剤を製造した。

度60°Cで30分間乾燥後、パワーミル(P-3型、昭和化学機械工作所製)を用い1.5mmのパンチングスクリーンで通過して顆粒とする。この顆粒525.14g、クロスカルメロースナトリウム31gおよびステアリン酸マグネシウム1.86gを加え、混合機(TM-15型、昭和化学機械工作所製)で5分間混合し打錠用顆粒とする。この顆粒を錠剤機(Correct 19K、菊水製作所製)で8.0mmの隅角平面杵を用いて180mg、圧力0.7ton/cm²で打錠し、錠剤2,350錠を得る。

化合物A: N-[[(3R,5S)-1-(3-アセキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-酢酸

[裸錠の製造] 流動層造粒乾燥機(FD-5S、(株)パウレック)中で、化合物A 31.0g、乳糖3053.5gおよびコーンスター930.0gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロビルセルロース(HPC-L)139.5gを溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られる造粒物を、パワーミル粉碎機(P-3、昭和化学機械工作所)を用

い、1.5mmのパンチングスクリーンで解碎して整粒末とした。得られる整粒末3430gにカルメロースカルシウム384gとステアリン酸マグネシウム25.6gを加え、タンブラー混合機(TM-15S、昭和化学機械工作所製)で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機(コレクト19K、菊水製作所)で7.5mmの杵を用いて重量150mgで打錠(打錠圧7KN/杵)し、裸錠とした。

【フィルムコーティング錠の製造】得られる裸錠に、ドリアコーダーコーティング機(DRC-500、パウレック製)中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 1mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠、2000錠を得た。

錠剤処方(1錠当たりの組成) :

組成	配合量(mg)
(1) 化合物A	1.0
(2) 乳糖	98.5
(3) トウモロコシデンプン	30.0
(4) カルメロースカルシウム	15.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース	4.5
(6) ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計(裸錠)	150.0

フィルム錠処方(1錠当たりの組成) :

(1) 裸錠	150.0
(フィルム成分)	
(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	3.74
(3) マクロゴール6000	0.75
(4) 酸化チタン	0.5
(5) 三二酸化鉄	0.01
合計	155.0

【0087】製剤例3

【コーティング剤の製造】精製水2700gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(TC-5)224.4gおよびマクロゴール6000 45.0gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン30.0g、三二酸化鉄0.6gを分散させ、被覆剤を製造した。

【裸錠の製造】流動層造粒乾燥機(FD-5S、(株)パウレック)中で、化合物A 310.0g、乳糖2774.5gおよびコーンスター930.0gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)139.5gを溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られる造粒物を、パワーミル粉碎機(P-3、昭和化学機械工作所)

錠剤処方(1錠当たりの組成) :

組成	配合量(mg)
(1) 化合物A	10.0
(2) 乳糖	89.5
(3) トウモロコシデンプン	30.0
(4) カルメロースカルシウム	15.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース	4.5
(6) ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計(裸錠)	150.0

フィルム錠処方(1錠当たりの組成) :

(1) 裸錠	150.0
(フィルム成分)	
(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	3.74

【フィルムコーティング錠の製造】得られる裸錠に、ドリアコーダーコーティング機(DRC-500、パウレック製)中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 1mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠、2000錠を得た。

【フィルムコーティング錠の製造】得られる裸錠に、ドリアコーダーコーティング機(DRC-500、パウレック製)中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 1mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠、2000錠を得た。

配合量(mg)

1.0

98.5

30.0

15.0

4.5

1.0

150.0

150.0

150.0

3.74

0.75

0.5

0.01

155.0

155.0

【0087】製剤例3
【コーティング剤の製造】精製水2700gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(TC-5)224.4gおよびマクロゴール6000 45.0gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン30.0g、三二酸化鉄0.6gを分散させ、被覆剤を製造した。

【フィルムコーティング錠の製造】得られる裸錠に、ドリアコーダーコーティング機(DRC-500、パウレック製)中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 1mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠、2000錠を得た。

【フィルムコーティング錠の製造】得られる裸錠に、ドリアコーダーコーティング機(DRC-500、パウレック製)中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 1mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠、2000錠を得た。

(3)マクロゴール6000	0.75
(4)酸化チタン	0.5
(5)三二酸化鉄	0.01
合計	155.0

【0088】製剤例4

【コーティング剤の製造】精製水2700gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5) 224.4gおよびマクロゴール6000 45.0gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン30.0g、三二酸化鉄0.6gを分散させ、被覆剤を製造した。

【裸錠の製造】流動層造粒乾燥機 (FD-5S, (株)パウレック) 中で、化合物A 1550.0g、乳糖1534.5gおよびコーンスター930.0gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 139.5gを溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られる造粒物を、パワーミル粉碎機 (P-3, 昭和化学機械工作所)

錠剤処方 (1錠当たりの組成) :

粗 成	
(1)化合物A	50.0
(2)乳糖	49.5
(3)トウモロコシデンプン	30.0
(4)カルメロースカルシウム	15.0
(5)ヒドロキシプロピルセルロース	4.5
(6)ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計 (裸錠)	150.0

フィルム錠処方 (1錠当たりの組成) :

(1)裸錠	150.0
(フィルム成分)	
(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	3.74
(3)マクロゴール6000	0.75
(4)酸化チタン	0.5
(5)三二酸化鉄	0.01
合計	155.0

【0089】

【発明の効果】本発明の製剤は、優れたユビキノン増加作用を有するので、例えば、臓器機能障害の予防・治療あるいは臓器不全の予防・治療、さらに死亡への移行抑制剤等として安全かつ有利に用いることができ、特に、虚血などによりおこる細胞の死滅や機能、また臓器機能

を用い、1.5mmのパンチングスクリーンで解碎して整粒末とした。得られる整粒末3430gにカルメロースカルシウム384gとステアリン酸マグネシウム25.6gを加え、タンブラー混合機 (TM-15S、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (コレクト19K、菊水製作所) で7.5mmの杵を用いて重量150mgで打錠 (打錠圧7KN/杵) し、裸錠とした。

【フィルムコーティング錠の製造】得られる裸錠に、ドリアコーティング機 (DRC-500、パウレック製) 中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 1mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠、20000錠を得た。

配合量 (mg)
50.0
49.5
30.0
15.0
4.5
1.0
150.0

を保護できる。具体的には、種々の原因による (特に虚血に起因する) 心臓機能低下、脳機能低下、肺機能低下、神経機能低下を予防・治療できると共に、各臓器不全の予防・治療が可能であり、さらには延命も可能となる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	(参考)
A 61 P 13/12		A 61 P 13/12	
25/00		25/00	
43/00		43/00	
111		111	
123		123	

(44) 2003-81873 (P2003-81873A)

C 0 7 D 267/14
// C 0 7 D 413/06
413/12

C 0 7 D 267/14
413/06
413/12

F ターム(参考) 4C056 AA03 AB01 AC03 AD03 AE02
FA04 FA16 FA17 FB05 FC01
FC02
4C063 AA01 BB04 BB09 CC57 CC75
DD03 DD11 DD57 EE01
4C084 AA16 BA44 NA14 ZA01 ZA15
ZA36 ZA40 ZA81 ZC20
4C086 AA01 AA02 BC75 MA01 NA14
NA15 ZA01 ZA15 ZA36 ZA40
ZA81 ZC80